SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Atosiban EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka s 0,9 ml roztoku obsahuje 6,75 mg atosibánu (ako acetát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).
Číry, bezfarebný roztok bez častíc.
pH: 4,0 – 5,0

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Atosiban EVER Pharma je indikovaný na oddialenie hroziaceho predčasného pôrodu u tehotných dospelých žien s:
- pravidelnými kontrakciami uteru trvajúcimi aspoň 30 sekúnd a s frekvenciou ≥ 4 za 30 minút
- dilatáciou cervixu v rozmedzí 1 až 3 cm (0 – 3 cm u nulipar) a jeho skrátenie ≥ 50 %
- gestačným vekom od 24 do 33 ukončených týždňov
- normálnou pulzovou frekvenciou plodu

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečbu Atosibanom EVER Pharma má začať a viesť lekár so skúsenosťami s predčasným pôrodom.

Atosiban EVER Pharma sa podáva intravenózne v troch po sebe nasledujúcich krokoch: iniciálna bolusová dávka (6,75 mg) Atosibanu EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml injekčný roztok, po ktorej ihneď nasleduje 3-hodinová kontinuálna infúzia s vysokou dávkou Atosibanu EVER Pharma 37,5 mg/5 ml (75 mg/10 ml) koncentrát na infúzny roztok (úvodná saturačná infúzia s rýchlosťou 300 mikrogramov/min) a ďalej nasleduje infúzia s nižšou dávkou Atosibanu EVER Pharma 37,5 mg/5 ml (75 mg/10 ml) koncentrát na infúzny roztok (následná infúzia s rýchlosťou 100 mikrogramov/min) až do 45 hodín. Trvanie liečby nemá presiahnuť 48 hodín. Celková aplikovaná dávka v priebehu jedného plného cyklu liečby Atosibanom EVER Pharma nemá prekročiť 330,75 mg atosibánu.

Intravenózna liečba aplikáciou iniciálneho bolusu sa má začať hneď, ako je to možné po stanovení diagnózy hroziaceho predčasného pôrodu. Po injekčnej aplikácii bolusu pokračuje infúznym podávaním (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku Atosiban EVER Pharma 37,5 mg/5 ml koncentrát na infúzny roztok). V prípade pretrvávania kontrakcií uteru počas liečby Atosibanom EVER Pharma je potrebné zvážiť možnosti alternatívnej liečby.

Nasledujúca tabuľka ukazuje úplnú schému dávkovania vo forme bolusovej injekcie nasledovanej infúziami:

Krok	Režim	Rýchlosť infúzie	Dávka atosibánu
1	0,9 ml intravenózny bolus aplikovaný injekčne počas 1 minúty	Neaplikovateľné	6,75 mg
2	3 hodinová intravenózna úvodná infúzia	24 ml/hodinu (300 µg/min)	54 mg
3	až do 45 hodín následná intravenózna infúzia	8 ml/hodinu (100 µg/min)	až do 270 mg

Opakovanie liečby:
V prípade potreby opakovania liečby atosibánom, táto liečba má opäť začať injekčným bolusom Atosibanu EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml injekčný roztok, nasledovaným infúziou Atosibanu EVER Pharma 37,5 mg/5 ml (75 mg/10 ml) koncentrát na infúzny roztok.

Pacientky s poruchou funkcie obličiek a pečene
Nie sú žiadne skúsenosti s liečbou atosibánom u pacientok s poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Porucha funkcie obličiek si pravdepodobne nevyžaduje úpravu dávkovania, keďže len malé množstvo atosibánu sa vylučuje močom. U pacientok s poruchou funkcie pečene sa má atosibán používať s opatrnosťou.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť Atosibanu EVER Pharma u tehotných žien mladších ako 18 rokov nebola stanovená.
Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Spôsob podávania
Pokyny na prípravu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Atosiban EVER Pharma sa nesmie použiť v nasledujúcich prípadoch:
- Gestačný vek menej ako 24 alebo viac ako 33 ukončených týždňov
- Predčasná ruptúra plodových blán > 30. týždni gestácie
- Abnormálna pulzová frekvencia plodu
- Predpôrodné uterinné krvácanie vyžadujúce okamžitý pôrod
- Eklampsia a závažná preeklampsia vyžadujúca pôrod
- Intrauterinná smrť plodu
- Podozrenie na intrauterinnú infekciu
- Placenta praevia
- Abrupcia placenty
- Akýkoľvek stav matky alebo plodu, kedy by pokračovanie tehotenstva predstavovalo riziko
- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri použití atosibánu u pacientok, u ktorých nemožno vylúčiť predčasnú ruptúru plodových blán, je potrebné dôkladne zvážiť prínos z oddialenia pôrodu voči možnému riziku chorioamnionitídy.

Nie sú žiadne skúsenosti s liečbou atosibánom u pacientok s poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Porucha funkcie obličiek si pravdepodobne nevyžaduje úpravu dávkovania, keďže len malé množstvo atosibánu sa vylučuje močom. U pacientok s poruchou funkcie pečene sa má atosibán používať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

Sú len obmedzené klinické skúsenosti s použitím atosibánu u viacpočetnej gravidity alebo v prípade gestačného veku medzi 24. a 27. týždňom vzhľadom na nízky počet liečených pacientok. Prínos atosibánu u týchto skupín zostáva preto nejasný.
Opakovanie liečby Atosibanom EVER Pharma je možné, ale klinické skúsenosti s viacpočetným

opakovaním liečby, do 3 opakovaní, sú len obmedzené (pozri časť 4.2).
V prípade intrauterinnej rastovej retardácie plodu závisí rozhodnutie o pokračovaní alebo opakovaní liečby Atosibanom EVER Pharma na zhodnotení zrelosti plodu.

Počas podávania atosibánu a v prípade pretrvávajúcich uterinných kontrakcií je potrebné zvážiť vhodnosť monitorovania uterinných kontrakcií a pulzovej frekvencie plodu.
Atosibán, ako antagonista oxytocínu, môže teoreticky napomáhať relaxácii maternice a popôrodnému krvácaniu, preto sa má monitorovať strata krvi rodičky po pôrode. Avšak, v priebehu klinických štúdií sa nepozorovali neadekvátne popôrodné kontrakcie uteru.

Viacpočetná gravidita a lieky s tokolytickým účinkom, ako blokátory kalciového kanála a betamimetiká sú známe tým, že sú spojené so zvýšeným rizikom pľúcneho edému. Preto sa má atosibán používať s opatrnosťou v prípade viacpočetnej gravidity a/alebo pri súbežnom podávaní iných liekov s tokolytickým účinkom (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Je nepravdepodobné, že sa atosibán podieľa na interakciách medzi dvoma liekmi sprostredkovaných cytochrómom P450, pretože výskumy vykonané *in vitro* ukázali, že atosibán nie je substrát pre systém cytochrómu P450 a nepôsobí ako inhibítor enzýmov cytochrómu P450 metabolizujúcich liečivá.

Boli vykonané interakčné štúdie s labetalolom a betametazónom u zdravých dobrovoľníčok. Nepozorovali sa klinicky významné interakcie medzi atosibánom a betametazónom alebo labetalolom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Atosibán sa má aplikovať iba v prípade, že hroziaci predčasný pôrod bol diagnostikovaný medzi ukončeným 24. a 33. gestačným týždňom. Ak počas tehotenstva žena stále dojčí skôr narodené dieťa, potom počas liečby Atosibanom EVER Pharma sa má dojčenie prerušiť, keďže uvoľňovanie oxytocínu počas dojčenia môže zosilniť kontrakcie maternice a pôsobiť proti účinku tokolytickej liečby.

V klinických skúšaniach s atosibánom sa nepozoroval žiadny vplyv na dojčenie. Zistilo sa, že malé množstvo atosibánu z plazmy prechádza do mlieka dojčiacich žien.

Štúdie embryo-fetálnej toxicity nepreukázali toxický účinok atosibánu. Neuskutočnili sa žiadne štúdie týkajúce sa fertility a raného embryonálneho vývoja (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Možné nežiaduce reakcie atosibánu boli popísané u matiek, ktoré sa zúčastnili klinických skúšaní s atosibánom. Celkovo u 48 % pacientok liečených atosibánom sa prejavili nežiaduce reakcie počas klinických skúšaní. Pozorované nežiaduce reakcie boli vo všeobecnosti mierne závažné. Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia u matiek je nevoľnosť (14 %).

U novorodencov klinické skúšania neodhalili žiadne špecifické nežiaduce reakcie atosibánu. Nežiaduce reakcie u dojčiat mali normálnu variabilitu a ich incidencia bola porovnateľná s incidenciou nežiaducich reakcií pri použití placeba alebo betamimetík.

Frekvencia nežiaducich reakcií uvedená nižšie je definovaná podľa nasledovných konvencií: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA (System Organ Class, SOC)	**Veľmi časté**	**Časté**	**Menej časté**	**Zriedkavé**
Poruchy imunitného systému				alergická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy		hyperglykémia		
Psychické poruchy			nespavosť	
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy, závraty		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia		
Poruchy ciev		hypotenzia, návaly tepla		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť	vracanie		
Poruchy kože a podkožného tkaniva			svrbenie, vyrážka	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				krvácanie z maternice, atónia maternice
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		reakcia v mieste podania injekcie	pyrexia	

Skúsenosti po uvedení lieku na trh
Po uvedení na trh boli hlásené respiračné udalosti, ako dyspnoe a pľúcny edém, najmä v spojení so súbežným podávaním iných liekov s tokolytickým účinkom, ako sú antagonisti kalciových kanálov a betamimetiká a/alebo u žien s viacpočetnou graviditou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Bolo zaznamenaných niekoľko prípadov predávkovania atosibánom, bez špecifických prejavov či symptómov. Nie je známa žiadna špecifická liečba v prípade predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné gynekologiká, ATC kód: G02CX01

Atosiban EVER Pharma obsahuje atosibán (INN), syntetický peptid ([Mpa^{1},D-Tyr(Et)^{2},Thr^{4},Orn^{8}]-oxytocín), ktorý je kompetitívnym antagonistom ľudského oxytocínu na receptorovej úrovni. U potkanov a morčiat bola dokázaná väzba na oxytocínové receptory, zníženie frekvencie kontrakcií a tonusu svaloviny uteru, výsledkom čoho bolo potlačenie kontrakcií uteru. Rovnako bola dokázaná väzba atosibánu na receptory vazopresínu, čím dochádzalo k inhibícii účinku vazopresínu. U zvierat nevykazoval atosibán žiadne účinky na kardiovaskulárny systém.

Pri predčasnom pôrode u ľudí atosibán v odporúčaných dávkach antagonizoval kontrakcie uteru a navodzoval jeho nečinnosť. Začiatok relaxácie uteru po podaní atosibánu je rýchly, uterinné

kontrakcie sa významne zmiernia v priebehu 10 minút a nečinnosť uteru (≤ 4 kontrakcie za hodinu) pretrváva po dobu 12 hodín.

Klinické štúdie fázy III (CAP-001štúdie) zahŕňajú údaje od 742 žien, u ktorých bol diagnostikovaný hroziaci predčasný pôrod medzi 23. – 33. týždňom gestácie a ktoré z tohto dôvodu dostávali buď atosibán (v dávkovaní, ako je uvedené v tomto dokumente) alebo liek zo skupiny beta-agonistov (dávkovo titrovaný).

Primárny cieľový ukazovateľ: Primárnym kritériom účinnosti bolo percento žien, u ktorých nedošlo k pôrodu a ktoré pritom nevyžadovali alternatívny spôsob tokolýzy v nasledujúcich 7 dňoch od začiatku liečby. Údaje ukazujú, že 59,6 % (n = 201) žien liečených atosibánom a 47,7 % (n = 163) žien liečených beta-agonistom (p = 0,0004) neporodilo a nevyžadovalo alternatívny spôsob tokolýzy v nasledujúcich 7 dňoch po začatí liečby. Väčšina zlyhaní liečby v štúdiách CAP-001 bola spôsobená zlou znášanlivosťou liečby. Zlyhanie liečby spôsobené nedostatočnou účinnosťou bolo signifikantne (p = 0,0003) častejšie u atosibánu (n = 48; 14,2 %) než v prípade beta-agonistom liečených žien (n = 20; 5,8 %).
V štúdiách CAP-001 zistená pravdepodobnosť, že žena neporodí a zároveň nevyžaduje alternatívny spôsob tokolýzy v nasledujúcich 7 dňoch po začatí liečby, bola podobná pre atosibánom i beta-mimetikom liečené ženy v gestačnom veku 24 – 28 týždňov. Avšak tieto zistenia sú založené na veľmi malej vzorke pacientok (n = 129 pacientok).

Sekundárny cieľový ukazovateľ: Sekundárnym kritériom účinnosti bolo percento žien, ktoré neporodili do 48 hodín po začatí liečby. Nebol zistený žiadny rozdiel medzi skupinou žien liečených atosibánom a skupinou liečených betamimetikom v tomto parametri.
Priemerný (SD) gestačný vek v dobe pôrodu bol rovnaký v skupine atosibánu 35,6 (3,9) týždňov i v skupine betamimetika 35,3 (4,2) týždňov (p = 0,37). Počet novorodencov prijatých na novorodeneckú jednotku intenzívnej starostlivosti (neonatal intensive care unit, NICU) bol tiež podobný pre obe skupiny (približne 30 %). Rovnako bola podobná dĺžka pobytu na jednotke intenzívnej starostlivosti i počet novorodencov na ventilačnej terapii. Priemerná (SD) pôrodná hmotnosť bola 2 491 (813) gramov v skupine s atosibánom a 2 461 (831) gramov v skupine liečenej beta-agonistom (p = 0,58).

Na konci štúdií neboli zistené očividné rozdiely u matiek ani u plodov v skupine, v ktorej sa podával atosibán a v skupine liečenej beta-agonistom, avšak klinické štúdie nemali taký rozsah, aby mohli prípadný rozdiel vylúčiť.

Z celkového počtu 361 žien, ktoré boli liečené atosibánom v štúdiách fázy III, u 73 bola liečba opakovaná aspoň 1-krát, u 8 aspoň 2-krát a u 2 žien bola liečba opakovaná 3-krát (pozri časť 4.4).

Bezpečnosť a účinnosť atosibánu nebola stanovená u žien s tehotenstvom kratším ako 24 týždňov v kontrolovaných randomizovaných štúdiách. Liečba atosibánom sa u tejto skupiny neodporúča (pozri časť 4.3).

V klinickej štúdii kontrolovanej placebom sa zistilo, že v skupine pacientok, ktoré užívali placebo, bola úmrtnosť plodu/dojčaťa 5/295 (1,7 %) a 15/288 (5,2 %) v skupine, ktorá užívala atosibán, z ktorých 2 prípady sa vyskytli v 5. a 8. mesiaci života. Z 15 úmrtí bolo 11 prípadov v skupine pacientok liečených atosibánom s dĺžkou tehotenstva 20 až 24 týždňov, aj keď v tejto podskupine pacientok bolo rozdelenie nerovnomerné (19 žien liečených atosibánom, 4 ženy placebom). U žien s tehotenstvom dlhším ako 24 týždňov neboli v úmrtnosti žiadne rozdiely (1,7 % v skupine liečenej placebom a 1,5 % v skupine liečenej atosibánom).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U zdravých nie gravidných žien, ktoré dostávali infúzie atosibánu (10 až 300 mikrogramov/min počas 12 hodín), bolo zistené proporcionálne zvyšovanie ustálenej plazmatickej koncentrácie v závislosti na dávke.

Klírens, distribučný objem a polčas boli nezávislé od podanej dávky.

U žien s hroziacim predčasným pôrodom, liečených infúziami atosibánu (300 mikrogramov/min od 6 do 12 hodín), bola dosiahnutá ustálená plazmatická koncentrácia do 1 hodiny od začatia infúzie (priemer 442 ± 73 ng/ml, rozsah od 298 do 533 ng/ml).

Po ukončení infúzie došlo k rýchlemu poklesu plazmatickej koncentrácie atosibánu s iniciálnym polčasom (t_α) 0,21 ± 0,01 hodiny a terminálnym polčasom (t_β) 1,7 ± 0,3 hodiny. Priemerná hodnota klírensu bola 41,8 ± 8,2 litrov/h. Priemerný distribučný objem bol 18,3 ± 6,8 litrov.

Väzba atosibánu na plazmatické bielkoviny u tehotných žien sa pohybuje od 46 do 48 %. Nie je známe, či je významný rozdiel medzi voľnou frakciou atosibánu v materskom a fetálnom kompartmente. Atosibán nepreniká do červených krviniek.

Atosibán prechádza placentou. Po infúzii atosibánu 300 mikrogramov/min u zdravých tehotných žien v čase pôrodu bol pomer fetálnej a materskej plazmatickej koncentrácie atosibánu 0,12.
U ľudí boli identifikované 2 metabolity atosibánu v plazme a moči. Pomer koncentrácie hlavného metabolitu M1 (des-(Orn^8, Gly-NH_2^{9})-[Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4]-oxytocín) ku koncentrácii atosibánu v plazme bol 1,4 v druhej hodine infúzie a 2,8 na konci podanej infúzie. Nie je známe, či sa M1 kumuluje v telesných tkanivách. Atosibán bol zistený len v malých množstvách v moči, jeho koncentrácia v moči bola asi 50-krát nižšia než koncentrácia M1. Pomer atosibánu vylúčeného stolicou nie je známy. Hlavný metabolit M1 je približne 10-krát menej účinný ako atosibán v inhibícii oxytocínom indukovaných uterinných kontrakcií *in vitro*. Metabolit M1 sa vylučuje do materského mlieka (pozri časť 4.6).

Nie sú žiadne skúsenosti s liečbou atosibánom u pacientok s poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Porucha funkcie obličiek si pravdepodobne nevyžaduje úpravu dávkovania, nakoľko len malé množstvo atosibánu sa vylučuje močom. U pacientok s poruchou funkcie pečene sa má atosibán používať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 4.4).

Je nepravdepodobné, že atosibán inhibuje izoformy cytochrómu P450 v pečeni u ľudí (pozri časť 4.5).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neboli pozorované žiadne systémové toxické účinky počas 2-týždňových intravenóznych štúdií toxicity (na potkanoch a psoch) v dávkach približne 10-krát vyšších ako je terapeutická dávka u ľudí, ani počas 3-mesačných štúdií toxicity na potkanoch a psoch (do 20 mg/kg/deň s.c.) Najvyššia subkutánne podaná dávka atosibánu, ktorá nespôsobovala žiadne nežiaduce účinky, bola približne dvakrát vyššia než terapeutická dávka u ľudí.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie týkajúce sa fertility a raného embryonálneho vývoja. Štúdie reprodukčnej toxicity s dávkovaním od implantácie až po neskoré štádium tehotenstva nepreukázali žiadny vplyv na matku a plod. Expozícia plodov potkanov bola približne 4-krát vyššia než expozícia, ktorej je vystavený ľudský plod počas intravenóznej infúzie u žien. Štúdie na zvieratách nedokázali žiadnu inhibíciu laktácie, ako by bolo možné očakávať od inhibítora účinku oxytocínu.

Atosibán nebol ani onkogénny ani mutagénny v *in vitro* a *in vivo* testoch.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol
Kyselina chlorovodíková 1 mol/l (na úpravu pH)
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po otvorení injekčnej liekovky sa musí liek okamžite použiť.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jedna injekčná liekovka injekčného roztoku obsahuje 0,9 ml roztoku, čo zodpovedá 6,75 mg atosibánu.

Bezfarebné sklenené injekčné liekovky (2 ml, typ I), uzavreté šedou brómbutylovou gumovou zátkou, typ I, a vyklápacím viečkom z polypropylénu a hliníka.
Jedno balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku s 0,9 ml.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekčné liekovky sa majú pred použitím vizuálne skontrolovať na neprítomnosť častíc a prípadnú zmenu farby.

Príprava iniciálnej intravenóznej injekcie:
Odoberte 0,9 ml z 0,9 ml balenia injekčnej liekovky Atosibanu EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml injekčný roztok a aplikujte pomaly ako intravenózny bolus počas 1 minúty, pod adekvátnym lekárskym dohľadom na pôrodníckom oddelení. Atosiban EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml injekčný roztok musí byť použitý okamžite.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

34/0374/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. októbra 2026

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026