

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Atosiban Ardez 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 s pH 4,0 – 5,0 a osmolalitu 265- 320 mOsmol/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Atosiban Ardez je indikovaný na oddialenie hroziaceho predčasného pôrodu u tehotných dospelých žien s:

- pravidelnými kontrakciami uteru trvajúcimi aspoň 30 sekúnd a s frekvenciou  $\geq 4$  za 30 minút
- dilatáciou cervixu v rozmedzí 1 až 3 cm (0 – 3 cm u nulipar) a jeho skrátenie  $\geq 50$  %
- gestačným vekom od 24 do 33 ukončených týždňov
- normálnou pulzovou frekvenciou plodu

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

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

Atosiban Ardez sa podáva intravenózne v troch po sebe nasledujúcich krokoch:

- iniciálna bolusová dávka (6,75 mg) Atosibanu Ardez 6,75 mg/0,9 ml injekčný roztok,
- po ktorej ihneď nasleduje 3-hodinová kontinuálna infúzia s vysokou dávkou Atosibanu Ardez 37,5 mg/5 ml koncentrát na infúzny roztok (úvodná saturačná infúzia s rýchlosťou 300 mikrogramov/min)
- a ďalej nasleduje infúzia s nižšou dávkou Atosibanu Ardez 37,5 mg/5 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 Ardez nemá prekročiť 330,75 mg atosibánu.

Intravenózna liečba aplikáciou iniciálneho bolusu v injekcii 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 Ardez 37,5 mg/5 ml koncentrát na infúzny roztok). V prípade pretrvávania kontrakcií uteru počas liečby Atosibanom Ardez sa majú 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 intravenózný 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    | do 45 hodín následná intravenózna infúzia                    | 8 ml/hodinu (100 µg/min)  | Až do 270 mg    |

**Opakovanie liečby**

V prípade potreby opakovania liečby atosibánom má táto liečba opäť začať intravenóznym bolusom injekčného roztoku Atosiban Ardez 6,75 mg/0,9 ml, nasledovaným infúziou Atosiban Ardez 37,5 mg/5 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 atosibánu 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 Ardez 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
- Precitlivosť 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 Ardez 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 Ardez na zhodnotení zrelosti plodu.

Počas podávania atosibánu a v prípade pretrvávajúcich uterinných kontrakcií sa má zvážiť vhodnosť monitorovania uterinných kontrakcií a pulzovej frekvencie plodu.

Atosibán, ako antagonist a 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 opatnosťou 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 inhibitor enzýmov cytochrómu P450 metabolizujúcich liečivá.

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

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Atosibán sa má aplikovať iba v prípade, že hroziaci predčasný pôrod bol diagnostikovaný medzi ukončeným 24. a 33. gestačným týždňom.

##### Dojčenie

Ak počas tehotenstva žena stále dojčí skôr narodené dieťa, potom počas liečby Atosibanom Ardez sa má dojčenie prerušiť, keďže uvoľňovanie oxytocínu počas dojčenia môže zosilniť kontrakcie maternice a pôsobiť proti účinku tokolytickej liečby.

V klinických skúškach s atosibánom sa nepozoroval žiadny vplyv na dojčenie. Zistil sa prienik malého množstva atosibánu z plazmy do mlieka dojčiacich žien.

##### Fertilita

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 ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

| <b>Trieda orgánových systémov podľa MedDRA (System Organ Class, SOC)</b> | <b>Veľmi časté</b> | <b>Časté</b>                      | <b>Menej časté</b> | <b>Zriedkavé</b>                        |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|--------------------|-----------------------------------------|
| <i>Poruchy imunitného systému</i>                                        |                    |                                   |                    | alergická reakcia                       |
| <i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>                                      |                    | hyperglykémia                     |                    |                                         |
| <i>Psychické poruchy</i>                                                 |                    |                                   | nespavosť          |                                         |
| <i>Poruchy nervového systému</i>                                         |                    | bolesť hlavy, závraty             |                    |                                         |
| <i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>                                 |                    | tachykardia                       |                    |                                         |
| <i>Poruchy ciev</i>                                                      |                    | hypotenzia, návaly tepla          |                    |                                         |
| <i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>                               | nevoľnosť          | vracanie                          |                    |                                         |
| <i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>                                 |                    |                                   | svrbenie, vyrážka  |                                         |
| <i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>                          |                    |                                   |                    | krvácanie z maternice, atónia maternice |
| <i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>                        |                    | 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 Ardez 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 antagonistoval 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 ( $\leq 4$  kontrakcie za hodinu) pretrváva po dobu 12 hodín.

Klinické štúdie fázy III. (CAP-001 štúdie) 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 v uvedených štúdiách 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  $442 \pm 73$  ng/ml, rozsah od 298 do 533 ng/ml).

Po ukončení infúzie došlo k rýchlemu poklesu plazmatickej koncentrácie atosibánu s iniciálnym polčasom ( $t_a$ )  $0,21 \pm 0,01$  hodiny a terminálnym polčasom ( $t_b$ )  $1,7 \pm 0,3$  hodiny. Priemerná hodnota klírensu bola  $41,8 \pm 8,2$  litrov/h. Priemerný distribučný objem bol  $18,3 \pm 6,8$  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<sup>8</sup>, Gly-NH<sub>2</sub><sup>9</sup>)-[Mpa<sup>1</sup>, D-Tyr(Et)<sup>2</sup>, Thr<sup>4</sup>]-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 intravenózných 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 2-krát vyššia než terapeutická dávka u ľudí.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie týkajúce sa fertility a raného embryonálneho vývoja. Štúdie reprodukčnej toxicity s dávkovaním od oplodnenia 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 intravenózneho 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 (na úpravu pH)  
Voda na injekcie

## **6.2 Inkompatibility**

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

## **6.3 Čas použiteľnosti**

30 mesiacov.

Po otvorení injekčnej liekovky sa musí liek okamžite použiť.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa v chladničke (2° C – 8° C).

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Jedna injekčná liekovka s injekčným roztokom obsahuje v 0,9 ml roztoku.

2 ml bezfarebné sklenené injekčné liekovky (typ I), zapečatené šedou brómbutylovou gumovou zátkou s fluórpolymerovým povlakom a hliníkovým odklápacím uzáverom s plastovým viečkom.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka.

## **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 intravenózne injekcie:

Odoberte 0,9 ml z 0,9 ml balenia injekčnej liekovky Atosibanu Ardez 6,75 mg/0,9 ml injekčný roztok a aplikujte pomaly ako intravenózne bolus počas 1 minúty, pod adekvátnym lekársym dohľadom na pôrodníckom oddelení. Atosiban Ardez 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. Po otvorení injekčnej liekovky musí byť liek okamžite použitý.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

ARDEZ Pharma, spol. s r. o.  
V Borovičkách 278  
252 26 Kosoř  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

34/0214/25-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2025