

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Atoziban EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala z 0,9 ml raztopine vsebuje 6,75 mg atozibana (v obliki acetata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra, brezbarvna raztopina brez delcev.

pH: od 4,0 do 5,0

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Atoziban EVER Pharma je indicirano za odložitev iminentnega prezgodnjega poroda pri odraslih nosečnicah z:

- rednimi kontrakcijami maternice, ki trajajo vsaj 30 sekund, s pogostnostjo ≥ 4 na 30 minut,
- odprtjem materničnega vratu od 1 do 3 cm (od 0 do 3 cm pri ženskah, ki še niso rodile) in stanjšanjem za ≥ 50 %,
- gestacijsko starostjo od 24 do 33 dopoljenih tednov,
- normalno srčno frekvenco ploda.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje z zdravilom Atoziban EVER Pharma mora uvesti in voditi zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem prezgodnjega poroda.

Zdravilo Atoziban EVER Pharma se daje intravensko v treh zaporednih korakih: začetni bolusni odmerek (6,75 mg) zdravila Atoziban EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml raztopina za injiciranje, ki mu takoj sledi kontinuirana visokoodmerna infuzija (polnilna infuzija 300 mikrogramov/min) zdravila Atoziban EVER Pharma 37,5 mg/5 ml (75 mg/10 ml) koncentrat

za raztopino za infundiranje, ki traja tri ure, in nato še infuzija z manjšim odmerkom zdravila Atoziban EVER Pharma 37,5 mg/5 ml (75 mg/10 ml) koncentrat za raztopino za infundiranje (nadaljnja infuzija 100 mikrogramov/min), ki traja do 45 ur. Zdravljenje ne sme trajati več kot 48 ur. Skupni odmerek atozibana med celotnim ciklusom zdravljenja z zdravilom Atoziban EVER Pharma naj ne bi presegel 330,75 mg.

Intravensko zdravljenje z začetno bolusno injekcijo je treba začeti čim prej po diagnozi prezgodnjega poroda. Ko je bolus injiciran, je treba nadaljevati z infuzijo (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Atoziban EVER Pharma 37,5 mg/5 ml ali zdravila Atoziban EVER Pharma 75 mg/10 ml koncentrat za raztopino za infundiranje). Če se kontrakcije maternice med zdravljenjem z zdravilom Atoziban EVER Pharma nadaljujejo, je treba razmisliti o alternativni terapiji.

V spodnji tabeli je prikazano celotno odmerjanje zdravila, ki se začne z injekcijo v obliki bolusa in nato nadaljuje z infuzijo:

Korak	Režim	Hitrost infundiranja	Odmerek atozibana
1	0,9 ml intravenska bolusna injekcija, ki se da v 1 minuti	navedba smiselno ni potrebna	6,75 mg
2	intravenska polnilna infuzija, ki traja 3 ure	24 ml/uro (300 µg/min)	54 mg
3	nadaljnja intravenska infuzija, ki traja do 45 ur	8 ml/uro (100 µg/min)	do 270 mg

Ponovno zdravljenje:

Če je potrebno ponovno zdravljenje z atozibanom, ga je treba znova začeti z bolusno injekcijo zdravila Atoziban EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml raztopina za injiciranje, ki ji sledi infuzija zdravila Atoziban EVER Pharma 37,5 mg/5 ml (75 mg/10 ml) koncentrat za raztopino za infundiranje.

Bolnice z okvaro ledvic ali jeter

Pri bolnicah z okvaro delovanja jeter ali ledvic ni izkušenj z uporabo atozibana. V primeru okvare ledvic odmerka verjetno ni treba prilagajati, saj se atoziban le v majhnem obsegu izloča z urinom. Pri bolnicah z okvaro delovanja jeter je treba atoziban uporabljati previdno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Atoziban EVER Pharma pri nosečnicah, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za navodilo glede priprave zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Atoziban EVER Pharma se ne sme uporabljati v naslednjih primerih:

- gestacijska starost pod 24 ali nad 33 dopoljenih tednov,
- prezgoden razpok plodnega mehurja > 30 tednov gestacije,
- nenormalna srčna frekvenca ploda,
- predporodna maternična krvavitev, ki zahteva takojšen porod,
- eklampsija ali huda preeklampsija, ki zahtevata porod,
- intrauterino odmrtnje ploda,
- sum na intrauterino okužbo,
- *placenta praevia*,
- *abruptio placentae*,
- katero koli drugo stanje pri materi ali plodu, zaradi katerega je nadaljevanje nosečnosti tvegano,
- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Če se atoziban uporablja pri bolnicah, pri katerih ni mogoče izključiti prezgodnjega razpoka plodnega mehurja, je treba koristi odloženega poroda pretehtati v primerjavi z možnim tveganjem za horioamnionitis.

Pri bolnicah z okvaro delovanja jeter ali ledvic ni izkušenj z uporabo atozibana. V primeru okvare ledvic odmerka verjetno ni treba prilagajati, saj se atoziban le v majhnem obsegu izloča z urinom. Pri bolnicah z okvaro delovanja jeter je treba atoziban uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Klinične izkušnje z uporabo atozibana pri mnogoplovnih nosečnostih ali v gestacijski starosti od 24. do 27. tedna so zaradi majhnega števila zdravljenih bolnic omejene. Koristi atozibana v teh podskupinah so zato negotove.

Ponovno zdravljenje z zdravilom Atoziban EVER Pharma je mogoče, vendar so klinične izkušnje z večkratnimi ponovitvami omejene; do 3 ponovitve zdravljenja (glejte poglavje 4.2). V primeru intrauterinega zavrtja rasti je odločitev za nadaljevanje ali ponoven začetek uporabe zdravila Atoziban EVER Pharma odvisna od ocene zrelosti ploda.

Med uporabo atozibana in v primeru trajnih kontrakcij maternice je treba razmisliti o nadziranju kontrakcij in spremljanju plodovega srčnega utripa.

Atoziban bi kot antagonist oksitocina teoretično lahko povzročil atonijo maternice in poporodno krvavitev, zato je po porodu treba nadzirati izgubo krvi. Vendar med kliničnimi preskušnji niso poročali o nezadostnih kontrakcijah maternice po porodu.

Znano je, da sta mnogoplodna nosečnost in uporaba zdravil s tokolitičnim delovanjem, kot so zaviralci kalcijevih kanalčkov in beta-mimetiki, povezani z večjim tveganjem za pljučni edem. Zato je treba atoziban v primeru večplodne nosečnosti in/ali sočasne uporabe drugih zdravil s tokolitičnim delovanjem uporabljati previdno (glejte poglavje 4.8).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Verjetnost, da je atoziban vpleten v interakcije z drugimi zdravili, ki se presnavljajo z encimi citokrom P450, je majhna, saj *in vitro* raziskave kažejo, da atoziban ni substrat za encime citokrom P450 in ne zavira encimov citokrom P450, ki presnavljajo zdravila.

Izvedene so bile študije medsebojnega delovanja z labetalolom in betametazonom pri zdravih prostovoljkah. Klinično pomembnih interakcij med atozibanom in betametazonom ali labetalolom niso opazili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Atoziban se sme uporabiti le, če je postavljena diagnoza prezgodnjega poroda med 24. in 33. dopolnjenim tednom gestacije. Če nosečnica še doji prejšnjega otroka, mora med zdravljenjem z zdravilom Atoziban EVER Pharma prenehati dojit, ker lahko izločanje oksitocina med dojenjem okrepi maternične kontrakcije in s tem nasprotuje učinku tokolitičnega zdravljenja.

V kliničnih preskušanjih atozibana vpliva na dojenje niso opazili. Atoziban v majhnih količinah prehaja v materino mleko.

Pri študijah toksičnosti na zarodek/plod niso odkrili škodljivih vplivov atozibana. Študije, ki bi ocenjevale vpliv na plodnost in zgodnji razvoj zarodkov, niso bile izvedene (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih so bili med uporabo atozibana opisani možni neželeni učinki atozibana pri materi. Med kliničnimi preskušanji so se neželeni učinki pojavili pri 48 % vseh bolnic, ki so se zdravile z atozibanom. Opaženi neželeni učinki so bili običajno blagi. Pri materah so najpogosteje poročali o navzei (14 %).

Pri novorojenčkih klinična preskušanja niso pokazala nobenih specifičnih neželenih učinkov atozibana. Neželeni učinki pri dojenčkih so bili v območju normalnih variacij in po pogostnosti primerljivi s tistimi v skupini, ki je prejela placebo in v skupini, ki je prejela beta-mimetik.

Pogostnost v nadaljevanju navedenih neželenih učinkov je določena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$). V posamezni skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Razvrstitev organskih sistemov po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Bolezni imunskega sistema				alergijska reakcija

Presnovne in prehranske motnje		hiperglikemija		
Psihiatrične motnje			nespečnost	
Bolezni živčevja		glavobol, omotica		
Srčne bolezni		tahikardija		
Žilne bolezni		hipotenzija, navali vročine		
Bolezni prebavil	navzea	bruhanje		
Bolezni kože in podkožja			srbenje, kožni izpuščaj	
Motnje reprodukcije in dojk				maternična krvavitev, atonija maternice
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		reakcija na mestu injiciranja	zvišana telesna temperatura	

Izkušnje po prihodu zdravila na trg

V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o respiratornih zapletih, kot so dispneja in pljučni edem, še posebej v povezavi s sočasno uporabo drugih zdravil s tokolitičnim delovanjem, kot so antagonisti kalcijevih kanalčkov in beta-mimetiki, in/ali pri ženskah z večplodno nosečnostjo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Opisanih je bilo nekaj primerov prevelikega odmerjanja atozibana; potekali so brez specifičnih znakov ali simptomov. Specifično zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja ni znano.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga ginekološka zdravila, ATC oznaka: G02CX01

Zdravilo Atoziban EVER Pharma vsebuje atoziban (INN), sintetičen peptid ([Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴, Orn⁸]-oksitocin), ki je kompetitivni antagonist človeškega oksitocina na receptorski ravni. Pri podganah in budrah je dokazano, da se atoziban veže na receptorje za oksitocin, zmanjša pogostnost kontrakcij in tonus materničnega mišičja in tako zavre kontrakcije maternice. Dokazano je tudi, da se veže na receptor za vazopresin in tako zavre učinek vazopresina. Pri živalih atoziban ni imel kardiovaskularnih učinkov.

Pri prezgodnjem porodu pri človeku atoziban v priporočenem odmerjanju zavira kontrakcije maternice in maternico umiri. Sprostitev maternice se po atozibanu pojavi hitro in kontrakcije se v 10 minutah pomembno zmanjšajo, tako da je dosežena stabilna umiritev maternice (≤ 4 kontrakcije/uro) za 12 ur.

Klinična preskušanja III. faze (študije CAP-001) vključujejo podatke o 742 ženskah, pri katerih je bil diagnosticiran prezgodnji porod v obdobju od 23. do 33. tedna gestacije in so bile naključno razporejene tako, da so prejemale atoziban (odmerjanje v skladu s tem dokumentom) ali agonist receptorjev beta (titracija odmerka).

Primarni opazovani dogodek: Glavno merilo učinkovitosti je bil delež žensk, ki niso rodile in v 7 dneh od začetka zdravljenja niso potrebovale alternativnega tokolitičnega zdravljenja. Podatki kažejo, da ni rodilo in v 7 dneh po začetku zdravljenja ni potrebovalo alternativnega tokolitičnega zdravljenja 59,6 % (n = 201) žensk, ki so dobivale atoziban, in 47,7 % (n = 163) žensk, ki so dobivale β -agonist (p = 0,0004). V študijah CAP-001 je bilo neuspešno zdravljenje večinoma posledica slabega prenašanja zdravila. Neuspešno zdravljenje zaradi nezadostne učinkovitosti je bilo značilno pogostejše (p = 0,0003) pri ženskah, ki so dobivale atoziban (n = 48, 14,2 %), kot pri ženskah, ki so dobivale β -agonist (n = 20, 5,8 %).

Verjetnost, da ne pride do poroda in da v 7 dneh od začetka zdravljenja niso potrebni alternativni tokolitiki, je bila v študijah CAP-001 pri ženskah, zdravljenih v obdobju od 24. do 28. tedna gestacije, pri uporabi atozibana podobna kot pri uporabi beta-mimetikov. Toda ta izsledek temelji na zelo majhnem vzorcu (n = 129 bolnic).

Sekundarni opazovani dogodki: Sekundarna merila učinkovitosti so vključevala delež žensk, ki niso rodile v 48 urah po začetku zdravljenja. Skupini, ki sta prejemali atoziban in beta-mimetik, se v tem pogledu nista razlikovali.

Povprečna (SD) gestacijska starost ob porodu je bila v obeh skupinah enaka: 35,6 (3,9) tedna v skupini z atozibanom in 35,3 (4,2) tedna v skupini z β -agonistom (p = 0,37). Delež sprejemov v neonatalno enoto za intenzivno nego je bil v obeh zdravljenih skupinah podoben (približno 30 %), prav tako trajanje bivanja in ventilacijska terapija. Povprečna (SD) porodna masa je bila v skupini z atozibanom 2.491 (813) gramov in v skupini z β -agonistom 2.461 (831) gramov (p = 0,58).

Izid za plod in mater se v skupini z atozibanom po vsem sodeč ni razlikoval od izida v skupini z β -agonistom, toda moč kliničnih preskušanj ni bila tolikšna, da bi izključila možno razliko.

Od 361 žensk, zdravljenih z atozibanom v študijah III. faze, je bilo zdravljenje ponovljeno vsaj enkrat pri 73 ženskah, vsaj dvakrat pri 8 ženskah, vsaj trikrat pa pri 2 ženskah (glejte poglavje 4.4).

Ker pri ženskah z gestacijsko starostjo manj kot 24 dopolnjenih tednov varnost in učinkovitost atozibana nista bili dokazani z nadzorovanimi randomiziranimi študijami, pri tej skupini bolnic uporaba atozibana ni priporočljiva (glejte poglavje 4.3).

V študiji, kontrolirani s placebom, je bilo v skupini s placebom 5 smrtnih primerov pri plodu/dojenčku (5/295; 1,7 %), v skupini z atozibanom pa 15 (15/288; 5,2 %), od tega dva v starosti pet in osem mesecev. Enajst od 15 smrtnih primerov v skupini z atozibanom je bilo pri nosečnostih z gestacijsko starostjo od 20 do 24 tednov, čeprav je bila porazdelitev bolnic v tej podskupini neenakomerna (19 prejemnic atozibana, 4 prejemnice placeba). Pri ženskah z gestacijsko starostjo nad 24 tednov ni bilo razlik v umrljivosti (1,7 % v skupini s placebom in 1,5 % v skupini z atozibanom).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri zdravih, nenosečih preiskovankah, ki so dobile infuzijo atozibana (od 10 do 300 mikrogramov/min v 12 urah), so se plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja povečevale sorazmerno z odmerkom.

Očistek, volumen porazdelitve in razpolovni čas niso odvisni od odmerka.

Pri ženskah s prezgodnjim porodom, ki so dobile infuzijo atozibana (300 mikrogramov/min od 6 do 12 ur), so bile plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene v eni uri po začetku infuzije (povprečno 442 ± 73 ng/ml, razpon od 298 do 533 ng/ml).

Po koncu infundiranja je koncentracija v plazmi hitro upadla z začetnim (t_a) in s končnim razpolovnim časom (t_{β}) $0,21 \pm 0,01$ in $1,7 \pm 0,3$ ure. Srednja vrednost očistka je bila $41,8 \pm 8,2$ litrov/uro. Srednja vrednost volumna porazdelitve je bila $18,3 \pm 6,8$ litrov.

Pri nosečnicah se od 46 do 48 % atozibana veže na beljakovine v plazmi. Ni znano, ali se prosti delež v maternalnem in fetalnem razdelku bistveno razlikuje. Atoziban se ne porazdeli v eritrocite.

Atoziban prehaja skozi placento. Po infuziji 300 mikrogramov/min zdravim nosečnicam ob roku je bilo razmerje med koncentracijo atozibana pri plodu in materi 0,12.

V plazmi in urinu preiskovank so ugotovili dva presnovka. Razmerje med koncentracijo glavnega presnovka M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH₂⁹)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-oksitocin) in atozibana v plazmi je bilo 1,4 v drugi uri in 2,8 ob koncu infuzije. Ni znano, ali se M1 kopiči v tkivih. Atoziban se v urinu pojavi le v majhni količini; njegova koncentracija v urinu je približno 50-krat manjša od koncentracije M1. Delež v blatu izločenega atozibana ni znan. Glavni presnovek M1 je pri *in vitro* zaviranju z oksitocinom povzročene kontrakcije maternice približno 10-krat manj učinkovit od atozibana. Presnovek M1 se izloča z materinim mlekom (glejte poglavje 4.6).

Pri bolnicah z okvaro delovanja jeter ali ledvic ni izkušenj z uporabo atozibana. V primeru okvare ledvic odmerka verjetno ni treba prilagajati, saj se atoziban le v majhnem obsegu izloča z urinom. Pri bolnicah z okvaro delovanja jeter je treba atoziban uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Verjetnost, da bi atoziban pri človeku zaviral izoencime jetrnega citokroma P450, je majhna (glejte poglavje 4.5).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri dvotedenskih študijah toksičnosti (pri podganah in psih) z intravenskimi odmerki, ki so bili približno 10-krat večji od terapevtskega odmerka pri človeku, in pri trimesečnih študijah toksičnosti pri podganah in psih (do 20 mg/kg/dan s.c.) niso ugotovili sistemskih toksičnih učinkov. Največji subkutani odmerek atozibana, ki ni povzročil nobenih neželenih učinkov, je bil približno dvakrat večji od terapevtskega odmerka pri človeku.

Študije, ki bi ocenile vpliv na plodnost in zgodnji razvoj zarodkov, niso bile izvedene. Študije vplivov na sposobnost razmnoževanja z uporabo zdravila od nidacije do pozne nosečnosti niso pokazale nobenih učinkov na matere in zarodke. Izpostavljenost podganjih plodov je bila približno 4-krat večja od izpostavljenosti človeškega ploda med intravensko infuzijo pri materi. Raziskave na živalih so pokazale zaviralni učinek na dojenje, kar je pričakovano glede na zaviranje delovanja oksitocina.

V raziskavah *in vitro* in *in vivo* atoziban ni deloval onkogeno ali mutageno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
klorovodikova kislina 1 M (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Zdravilo je treba uporabiti takoj po odprtju vial.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2–8 °C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ena viala z raztopino za injiciranje vsebuje 0,9 ml raztopine, kar ustreza 6,75 mg atozibana.

Brezbarvne steklene viala (2 ml, tip I), zaprte s sivim neprevlečenim bromobutilnim gumijastim zamaškom tipa I in »flip off« zaporko iz polipropilena in aluminija.

Eno pakiranje vsebuje 1 vialo z 0,9 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Viale je treba pred uporabo pregledati, da ne vsebujejo delcev oziroma, da vsebina ni spremenila barve.

Priprava začetne intravenske injekcije:

Izvlomite 0,9 ml iz 0,9-ml označene viala zdravila Atoziban EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml raztopina za injiciranje in aplicirajte počasi v intravenskem bolusu eno minuto pod ustreznim zdravniškim nadzorom na porodnem oddelku. Zdravilo Atoziban EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml raztopina za injiciranje morate uporabiti takoj.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Avstrija

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/26/03303/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. 4. 2026

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 1. 2026