

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Atosiban Makpharm 6,75 mg/0,9 ml otopina za injekciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica s 0,9 ml otopine sadrži 6,75 mg atosibana (u obliku atosibanacetata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna otopina PH vrijednosti 4,0-5,0, osmolalnosti 265-320 mOsmol/kg.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Atosiban Makpharm indiciran je za odgađanje prijetućeg prijevremenog poroda u odraslih trudnica:

- s pravilnim kontrakcijama maternice u trajanju od najmanje 30 sekundi i frekvencijom od  $\geq 4$  u 30 minuta
- s dilatacijom cerviksa od 1 do 3 cm (0-3 za nulipare) i skraćanjem za  $\geq 50\%$
- gestacijske dobi od 24 do 33 navršena tjedna
- s urednom fetalnom frekvencijom srca

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Liječenje lijekom Atosiban Makpharm treba započeti i pratiti liječnik s iskustvom u liječenju prijevremenog poroda.

Atosiban Makpharm se daje intravenski u tri uzastopne faze:

- inicijalna bolus doza (6,75 mg), s Atosiban Makpharm 6,75 mg/0,9 ml otopinom za injekcije,
- nakon toga odmah slijedi kontinuirana infuzija visoke doze (infuzija udarne doze 300 mikrograma/min) Atosiban Makpharm 37,5 mg/5 ml koncentrata za otopinu za infuziju tijekom tri sata,
- slijedi niža doza Atosiban Makpharm 37,5 mg/5 ml koncentrata za otopinu za infuziju od 100 mikrograma/min do 45 sati.

Liječenje ne smije trajati duže od 48 sati. Ukupna primijenjena doza tijekom sve tri faze terapije lijekom Atosiban Makpharm ne bi smjela biti veća od 330,75 mg atosibana.

Intravensku terapiju primjenom inicijalne bolus injekcije treba započeti što je moguće prije nakon postavljanja dijagnoze prijevremenih trudova. Nakon injiciranja bolusa, potrebno je nastaviti s infuzijom (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka Atosiban Makpharm 37,5 mg/5 ml koncentrat za otopinu za infuziju). Ukoliko su kontrakcije maternice i dalje prisutne za vrijeme liječenja lijekom Atosiban Makpharm, potrebno je razmisliti o drugoj terapiji.

Sljedeća tablica prikazuje kompletno doziranje bolus injekcije, nakon koje slijedi infuzija:

Korak	Režim	Brzina infuzije	Doza atosibana
1	0,9 ml intravenska bolus injekcija tijekom 1 minute	nije primjenjivo	6,75 mg
2	3 sata intravenske infuzije udarna doza	24 ml/sat (300 µg/min)	54 mg
3	daljnja intravenska infuzija do 45 sati	8 ml/sat (100 µg/min)	sve do 270 mg

#### **Ponovno liječenje:**

Ako je potrebno ponovljeno liječenje atosibanom, potrebno ga je isto tako započeti s bolus injekcijom Atosiban Makpharm 6,75 mg/0,9 ml otopinom za injekciju nakon čega slijedi infuzija Atosiban Makpharm 37,5 mg/5 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

#### **Bolesnice s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije**

Nema iskustva u liječenju atosibanom bolesnica s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega. Nije vjerojatno da će zbog oštećenja bubrega biti potrebna prilagodba doze jer se samo mala količina atosibana izlučuje urinom. U bolesnica s oštećenjem funkcije jetre atosiban treba primjenjivati s oprezom.

#### **Pedijatrijska populacija**

Sigurnost i djelotvornost lijeka Atosiban Makpharm u trudnica mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### **Način primjene**

Za uputu o pripremi lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Atosiban Makpharm ne smije se primjenjivati kod sljedećih stanja:

- gestacijska dob ispod 24 ili iznad 33 navršena tjedna
- prijevremena ruptura vodenjaka >30 gestacijskog tjedna
- abnormalna fetalna frekvencija srca
- antepartalno krvarenje iz maternice, koje zahtijeva trenutni porod
- eklampsija i teška preeklampsija koja zahtijeva porod
- intrauterina fetalna smrt
- suspektna intrauterina infekcija
- placenta praevia
- abrupcija placente
- bilo koje drugo stanje majke ili fetusa, kod kojeg je nastavak trudnoće opasan
- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Kada se atosiban koristi u bolesnica u kojih se ne može isključiti prijevremena ruptura vodenjaka, potrebno je procijeniti korist odgode poroda s obzirom na potencijalni rizik korioamnionitisa.

Ne postoji iskustvo s atosibanom u liječenju bolesnica s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega. Nije vjerojatno da će zbog oštećenja bubrežne funkcije biti potrebna prilagodba doze, jer se samo mala količina atosibana izlučuje urinom. U bolesnica s oštećenjem funkcije jetre atosiban treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Postoji samo ograničeno kliničko iskustvo u primjeni atosibana kod višestrukih trudnoća ili u skupini bolesnica gestacijske dobi između 24 i 27 tjedana, obzirom na mali broj liječenih bolesnica. Stoga nije dokazana korist liječenja atosibanom u ovim podskupinama.

Ponovljeno liječenje lijekom Atosiban Makpharm je moguće, ali postoji samo ograničeno kliničko iskustvo s višekratnim liječenjem, do najviše 3 ponovljene terapije (vidjeti dio 4.2). U slučaju intrauterinog zastoja u rastu, odluka o nastavku ili ponovnom započinjanju liječenja lijekom Atosiban Makpharm ovisi o procjeni zrelosti fetusa.

Treba pratiti kontrakcije maternice i fetalne frekvencije srca tijekom primjene atosibana kao i u slučaju perzistentnih kontrakcija maternice.

Atosiban, kao antagonist oksitocina, može teoretski olakšati relaksaciju maternice i izazvati postpartalno krvarenje te je stoga potrebno obratiti pozornost na gubitak krvi nakon poroda. Međutim, tijekom kliničkih ispitivanja nisu opažene neprikladne kontrakcije maternice nakon poroda.

Poznato je da su višeploidna trudnoća i lijekovi s tokolitičkim djelovanjem, poput blokatora kalcijevih kanala i beta-mimetika, povezani s povećanim rizikom od plućnoga edema. Stoga se atosiban mora primjenjivati uz oprez u slučaju višeploidne trudnoće i/ili istodobne primjene drugih lijekova s tokolitičkim djelovanjem (vidjeti dio 4.8).

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Malo je vjerojatno da je atosiban uključen u interakcije s lijekovima koje su posredovane citokromom P450, budući da su *in vitro* ispitivanja pokazala da atosiban nije supstrat za sustav citokroma P450, i također ne inhibira metabolizam lijekova putem enzima citokroma P450.

Ispitivanja interakcija provedena su u zdravih ženskih dobrovoljaca s labetalolom i betametazonom. Nisu opažene klinički relevantne interakcije između atosibana i betametazona ili labetalola.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### **Trudnoća**

Atosiban se smije primijeniti samo kod dijagnoze prijevremenih trudova između navršenog 24 i 33 tjedna trudnoće. Ako za vrijeme trudnoće žena već doji drugo dijete, treba prestati s dojenjem tijekom trajanja liječenja lijekom Atosiban Makpharm budući da se tijekom trudnoće otpušta oksitocin koji može pojačati kontrakcije maternice i smanjit učinak tokolitičke terapije.

##### **Dojenje**

U kliničkim ispitivanjima s atosibanom nisu opaženi učinci na dojenje. Dokazano je da male količine atosibana prelaze iz plazme u majčino mlijeko.

##### **Plodnost**

Ispitivanja embrio-fetalne toksičnosti s atosibanom nisu pokazala njegov toksični učinak. Ispitivanja koja obuhvaćaju fertilitet i rani embrionalni razvoj nisu provedena (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

Nije značajno.

#### **4.8 Nuspojave**

Opisane su moguće nuspojave na majku tijekom primjene atosibana u kliničkim ispitivanjima. Ukupno 48% bolesnica liječenih atosibanom opisalo je nuspojave za vrijeme kliničkih ispitivanja. Uočene

nuspojave općenito su bile umjerene težine. Najčešća prijavljena nuspojava kod majki je mučnina (14%).

Klinička ispitivanja nisu otkrila specifične nuspojave atosibana u novorođenčadi.

Nuspojave u djece bile su u rasponu normalnih varijacija i usporedive s incidencijom u skupinama s placebom i s beta-mimeticima.

Učestalost nuspojave navedenih u nastavku definirana je prema sljedećim smjernicama: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ).

Unutar svake grupe, učestalosti nuspojave prikazane su prema ozbiljnosti, u padajućem nizu.

MedDRA klasifikacija organskih sustava (SOC)	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji imunološkog sustava				alergijska reakcija
Poremećaji metabolizma i		hiperglikemija		
Psihijatrijski poremećaji			nesanica	
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja, omaglica		
Srčani poremećaji		tahikardija		
Krvožilni poremećaji		hipotenzija, navala vrućine		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	povraćanje		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			svrbež, osip	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				krvarenje iz maternice, atonija maternice
Opći poremećaji i reakcije		reakcija na mjestu injekcije	pireksija	

#### Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su događaji povezani s dišnim sustavom, poput dispneje i plućnoga edema, osobito kod istodobne primjene drugih lijekova s tokolitičkim djelovanjem, poput antagonista kalcija i beta-mimetika, i/ili u žena s višeplođnom trudnoćom.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: navedenog u [Dodatku V.](#)

#### 4.9 Predoziranje

Opisano je svega nekoliko slučajeva predoziranja atosibanom, koji su prošli bez specifičnih znakova i simptoma. Nije poznata specifična terapija u slučaju predoziranja.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali ginekološki lijekovi, ATK oznaka: G02CX01

Atosiban Makpharm sadrži atosiban (INN), sintetski peptid ( $[Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4, Orn^8]$ -oksitocin) koji je kompetitivni antagonist ljudskog oksitocina na razini receptora. Pokazano je da se atosiban u štakora i zamoraca veže na receptore za oksitocin, smanjuje frekvenciju kontrakcija i tonus mišićne materne, što rezultira supresijom kontrakcija materne. Također je pokazano da se atosiban veže na vazopresinski receptor, čime inhibira učinak vazopresina. Atosiban nije imao kardiovaskularnih učinaka u životinja.

U slučaju prijevremenih trudova u žena, atosiban u preporučenoj dozi antagonizira kontrakcije materne i inducira smirivanje materne. Nastup relaksacije materne nakon davanja atosibana je brz, pri čemu dolazi do značajnog smanjivanja kontrakcija materne unutar 10 minuta i postizanja stabilnog smirivanja ( $\leq 4$  kontrakcija/sat) tijekom 12 sati.

Klinička ispitivanja faze III (CAP-001 ispitivanje) uključuju podatke od 742 žene u kojih je postavljena dijagnoza prijevremenih trudova u 23-33 tjedna trudnoće i koje su randomizirane prema davanju atosibana (sukladno ovoj uputi) ili  $\beta$ -agonista (s titriranjem doze).

**Primarni ishod:** primarni ishod djelotvornosti bio je udio žena koje nisu rodile i koje nisu zahtijevale dodatnu tokolizu unutar 7 dana od početka liječenja. Podaci pokazuju da 59,6% ( $n=201$ ) odnosno 47,7% ( $n=163$ ) žena liječenih atosibanom odnosno  $\beta$ -agonistom ( $p=0,0004$ ), nije rodilo i nije zahtijevalo alternativnu tokolizu unutar 7 dana od početka liječenja. Većina slučajeva neuspješnog liječenja u CAP-001 bila je uzrokovana slabom podnošljivošću. Neuspjeh liječenja uzrokovan nedovoljnom djelotvornošću bio je značajno ( $p=0,0003$ ) češći s atosibanom ( $n=48$ ; 14,2%), nego u žena liječenih  $\beta$ -agonistom ( $n=20$ ; 5,8%).

U CAP-001 ispitivanjima je vjerojatnost izostanka poroda i potrebe za alternativnom tokolizom unutar 7 dana od početka liječenja bila slična u žena liječenih atosibanom i beta-mimeticima u gestacijskoj dobi od 24-28 tjedana. Međutim, ovaj nalaz se temelji na vrlo malom uzorku ( $n=129$  bolesnika).

**Sekundarni ishodi:** parametri sekundarne djelotvornosti uključivali su udio žena u kojih je porod izostao unutar 48 h od započinjanja liječenja. Nije bilo razlike između skupina s atosibanom i beta-mimeticima s obzirom na ovaj parametar.

Srednja (SD) gestacijska dob pri porodu bila je jednaka u obje skupine: 35,6 (3,9) odnosno 35,3 (4,2) tjedana za skupinu s atosibanom, odnosno  $\beta$ -agonistom ( $p=0,37$ ). Prijem u jedinicu neonatalnog intenzivnog liječenja također je bio sličan za obje liječene skupine (otprilike 30%), kao i trajanje boravka i terapije respiratorom. Srednja (SD) porođajna težina iznosila je 2491 (813) grama u skupini s atosibanom i 2461 (831) grama u skupini s  $\beta$ -agonistom ( $p=0,58$ ).

Nije bilo razlika u ishodu u fetusa i majke između skupina s atosibanom i  $\beta$ -agonistom, ali klinička ispitivanja nisu bila dovoljno reprezentativna za isključivanje moguće razlike.

Između 361 žene liječene atosibanom u ispitivanjima faze III, 73 su primile najmanje jedno ponovljeno liječenje, 8 je primilo najmanje 2 ponovljena liječenja, dok su 2 primile najmanje 3 ponovljena liječenja (vidjeti dio 4.4).

Budući da sigurnost i djelotvornost atosibana u žena gestacijske dobi manje od 24 navršena tjedna nije utvrđena u kontroliranim randomiziranim ispitivanjima, ne preporučuje se liječenje atosibanom u ovoj skupini (vidjeti dio 4.3).

U placebo-kontroliranom ispitivanju smrtnost fetusa/dojenčeta iznosila je 5/295 (1,7%) u skupini s placebom i 15/288 (5,2%) u skupini s atosibanom, pri čemu su dva slučaja zabilježena u petom i osmom mjesecu života. Jedanaest od 15 smrtnih slučajeva u skupini s atosibanom odnosilo se na

trudnoće u gestacijskoj dobi od 20 do 24 tjedna, iako je distribucija bolesnica u ovoj podskupini bila nejednaka (19 žena na atosibanu, 4 na placebo). Nije bilo razlike u stopi smrtnosti u žena gestacijske dobi veće od 24 tjedna (1,7% u skupini s placebo i 1,5% u skupini s atosibanom).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže zdravih žena koje nisu bile trudne i primale su infuziju atosibana (10 do 300 mikrograma/min tijekom 12 sati), povećavale su se razmjerno dozi.

Dokazano je da klirens, volumen distribucije i poluvrijeme života ne ovise o dozi.

U žena s prijevremenim trudovima koje su primale infuziju atosibana (300 mikrograma/min tijekom 6 do 12 sati), stanje dinamičke ravnoteže koncentracija u plazmi postignuto je unutar jednog sata nakon početka infuzije (srednja vrijednost  $442 \pm 73$  ng/ml, raspon 298 do 533 ng/ml).

Nakon završetka infuzije koncentracija u plazmi brzo pada s početnim ( $t_{\alpha}$ ) i terminalnim ( $t_{\beta}$ ) poluvremenom života od  $0,21 \pm 0,01$ , odnosno  $1,7 \pm 0,3$  sati. Srednja vrijednost klirensa iznosila je  $41,8 \pm 8,2$  litara/h. Srednja vrijednost volumena distribucije iznosila je  $18,3 \pm 6,8$  litara.

Vežanje atosibana na proteine plazme u trudnica iznosi 46 do 48%. Nije poznato da li se slobodna frakcija odjeljka majke i fetusa značajno razlikuje. Atosiban ne ulazi u crvene krvne stanice.

Atosiban prolazi placentu. Nakon infuzije od 300 mikrograma/min u zdravih trudnica u terminu omjer koncentracije atosibana između fetusa i majke iznosio je 0,12.

Dva su metabolita identificirana u plazmi i urinu ljudi. Omjer glavnog metabolita 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>]-oksitocin) prema koncentraciji atosibana u plazmi iznosio je 1,4 odnosno 2,8 nakon dva sata i na kraju infuzije. Nije poznato da li se M1 nakuplja u tkivima. Atosiban se nalazi samo u malim količinama u urinu, pri čemu je njegova koncentracija u urinu oko 50 puta niža od koncentracije M1. Udio atosibana koji se eliminira fecesom nije poznat. Čini se da je glavni metabolit M1 otprilike 10 puta manje potentan od atosibana u inhibiciji kontrakcija maternice uzrokovanih oksitocinom *in vitro*. Metabolit M1 se izlučuje u mlijeku (vidjeti dio 4.6).

Nema iskustva s liječenjem atosibanom u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega. Nije sigurno da kod oštećenja bubrega treba prilagoditi dozu, jer se samo mala količina atosibana izlučuje urinom. U bolesnika s oštećenjem jetre atosiban treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Malo je vjerojatno da atosiban inhibira hepatalne izooblike citokroma P450 u ljudi (vidjeti dio 4.5).

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Tijekom dvotjednih ispitivanja toksičnosti kod intravenske primjene nisu opaženi sistemski toksični učinci (u štakora i pasa) s dozama koje su bile otprilike 10 puta veće od ljudske terapijske doze, kao i tijekom tromjesečnih ispitivanja toksičnosti u štakora i pasa (do 20 mg/kg/dan s.c.). Najveća supkutana doza atosibana koja nije dovela do nepoželjnih učinaka bila je otprilike dva puta veća od humane terapijske doze.

Nisu provedena ispitivanja koja obuhvaćaju fertilitet i rani embrionalni razvoj. Reprodukcijska ispitivanja toksičnosti, s primjenom od implantacije do kasne trudnoće nisu pokazale toksične učinke na majku niti na fetus. Izloženost fetusa štakora bila je otprilike četiri puta veća od one koju je primio ljudski fetus tijekom intravenske infuzije u žena. Ispitivanja na životinjama pokazala su inhibiciju laktacije koja odgovara očekivanom inhibitornom djelovanju oksitocina.

Atosiban nije bio onkogen, niti mutagen u *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

manitol  
kloridna kiselina (za podešavanje pH)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

30 mjeseci.  
Lijek se mora upotrijebiti odmah nakon otvaranja bočice.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.  
Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Jedna bočica otopine za injekciju sadrži 0,9 ml otopine.  
Bezbojna staklena bočica od 2 ml (staklo vrste I) zatvorena sivim čepom od bromobutilne gume s premazom od fluoropolimera i aluminijskim „flip off“ brtvilom s plastičnom kapicom.

Veličina pakiranja: 1 bočica

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Prije primjene bočicu je potrebno provjeriti na moguću prisutnost čestica i promjenu boje.

Priprema početne intravenske injekcije:

Izvučite 0,9 ml iz bočice Atosiban Makpharm 6,75 mg/0,9 ml otopine za injekciju označene s 0,9 ml i primijenite polako u venu u obliku bolusa tijekom jedne minute, uz prikladni medicinski nadzor na odjelu porodništva. Atosiban Makpharm 6,75 mg/0,9 ml otopina za injekciju mora se upotrijebiti odmah.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.  
Nakon otvaranja bočice, lijek se mora upotrijebiti odmah.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Makpharm d.o.o.  
Trnjanska cesta 37/1  
10000 Zagreb

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-756687130

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 19. veljače 2019.  
Datum obnove odobrenja: 01. veljače 2021.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

24. travnja 2024.