

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Атозибан EVER Pharma 37,5 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор
Atosiban EVER Pharma 37.5 mg/5 ml concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон от 5 ml концентрат съдържа 37,5 mg атозибан (като ацетат).
Всеки ml от концентрата съдържа 7,5 mg атозибан.
Концентрация след разреждане: атозибан 0,75 mg/ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).
Бистър, безцветен разтвор, несъдържащ частици.
pH: 4,0 до 5,0

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20260036
Разрешение №	71878 / 05-05-2026
ВГ/МА/МР -	
Одобрение №	

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Атозибан EVER Pharma е показан за забавяне на предстоящо преждевременно раждане при възрастни бременни жени с:

- редовни маточни контракции с продължителност поне 30 секунди при честота ≥ 4 за 30 минути
- разширение на маточната шийка от 1 до 3 см (0-3 см за нераждали жени) и разкритие от $\geq 50\%$
- срок на бременността от 24-та до 33-та пълна гестационна седмица
- нормална сърдечна честота на плода

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечението с Атозибан EVER Pharma трябва да се започва и поддържа от лекар с опит в лечението на преждевременно раждане.

Атозибан EVER Pharma се прилага интравенозно в три последователни етапа: начална болус доза (6,75 mg), която се осъществява с Атозибан EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml инжекционен разтвор, последвана веднага от продължителна инфузия на висока доза (натоварваща инфузия от 300 микрограма/min) Атозибан EVER Pharma 37,5 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор в продължение на 3 часа, последвано от по-ниска доза Атозибан EVER Pharma 37,5 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор (последваща инфузия на 100 микрограма/min) за не повече от 45 часа. Продължителността на лечението не трябва да надвишава 48 часа. Общата доза, приложена по време на целия курс на лечение с атозибан е за предпочитане да не надвишава 330,75 mg атозибан.

Интравенозното лечение, като се използва начална болус инжекция с Атозибан EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml инжекционен разтвор (вж. Кратката характеристика на този продукт) трябва да започне възможно най-скоро след поставяне на диагнозата преждевременно раждане. След инжектирането на болус инжекцията се продължава с интравенозна инфузия. В случай че маточните контракции продължат по време на лечение с Атозибан EVER Pharma, трябва да се обсъди алтернативно лечение.



Следната таблица показва пълни данни за дозировката при болус инжекцията, последвана от интравенозната инфузия:

Етап	Дозов режим	Скорост на инфузия	Доза атозибан
1	0,9 ml болус инжекция интравенозно в продължение на 1 минута	неприложимо	6,75 mg
2	3 часова натоварваща интравенозна инфузия	24 ml/час (300 µg/min)	54 mg
3	До 45 часа последваща интравенозна инфузия	8 ml/час (100 µg/min)	До 270 mg

Повторно лечение

В случай на нужда от повторно лечение с атозибан, то трябва също да започне с болус инжекция на Атозибан EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml инжекционен разтвор, последвано от инфузия на Атозибан EVER Pharma 37,5 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Пациенти с бъбречни или чернодробни нарушения

Липсва опит при лечение с атозибан при пациенти с нарушена функция на черния дроб или бъбреците. При бъбречно нарушение е малко вероятно да се налага коригиране на дозата, тъй като само малка част от атозибан се екскретира чрез урината. При пациенти с нарушена чернодробна функция, атозибан трябва да се прилага с повишено внимание.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Атозибан EVER Pharma при бременни жени на възраст под 18 години не са установени.

Липсват данни.

Начин на приложение

За указания относно приготвянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Атозибан EVER Pharma не трябва да се използва при следните състояния:

- Срок на бременността под 24 или над 33 пълни гестационни седмици
- Преждевременно пукване на мехура > 30 седмици от бременността
- Аномална сърдечна честота на плода
- Маточен кръвоизлив преди раждането, налагащ незабавно раждане
- Еклампсия и тежка прееклампсия, налагаща раждане
- Въртематочна смърт на плода
- Съмнение за въртематочна инфекция
- Предлежаща плацента
- Отлепване на плацентата
- Всички други състояния на майката или плода, при които продължаването на бременността е рисково
- Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато се използва атозибан при пациенти, при които не може да се изключи преждевременното пукване на мехура, ползата от забавяне на раждането трябва да се оценява спрямо потенциалния риск от хориоамнионит.



Липсва опит при лечение с атозибан при пациенти с нарушена функция на черния дроб или бъбреците. При бъбречно нарушение е малко вероятно да се налага коригиране на дозата, тъй като само малка част от атозибан се екскретира в урината. При пациенти с нарушена чернодробна функция, атозибан трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

Има само ограничен клиничен опит в използването на атозибан при многоплодна бременност или в групата с гестационна възраст между 24 и 27 седмици, поради малкия брой лекувани пациенти. Затова и ползата от атозибан при тези подгрупи е неустановена.

Повторното лечение с Атозибан EVER Pharma е възможно, но има само ограничен клиничен опит с многократно повтарящи се лечения - до 3 повторни лечения (вж. точка 4.2). В случай на вътрематочно забавяне на растежа, решението да се продължи или наново да се започне приложението на Атозибан EVER Pharma зависи от преценката за зрелостта на плода.

Трябва да се обърне внимание на мониториране на маточните контракции и сърдечната честота на плода по време на прилагането на атозибан в случай на постоянни маточни контракции.

Като антагонист на окситоцина, атозибан може теоретично да благоприятства маточната релаксация и кървенето след раждането и затова трябва да се проследява кръвозагубата след раждане. Недостатъчни маточни контракции след раждането обаче не са наблюдавани по време на клиничните проучвания.

Известно е, че многоплодната бременност и лекарствените продукти с токолитично действие, като калциевите антагонисти и бетаиметиците, се свързват с повишен риск от белодробен оток. Ето защо атозибан трябва да се използва предпазливо в случай на многоплодна бременност и/или съпътстващо приложение на други лекарствени продукти с токолитично действие (вж. точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Малко вероятно е атозибан да участва в цитохром P450 медурираните лекарствени взаимодействия, тъй като *in vitro* проучвания са показали, че атозибан не е субстрат на системата цитохром P450 и не инхибира лекарство метаболизиращите цитохром P450 ензими.

Проведени са проучвания за взаимодействие с лабеталол и бетаметазон при здрави доброволки. Не е установено клинично значимо взаимодействие между атозибан и бетаметазон или лабеталол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Атозибан трябва да се използва само когато е диагностицирано преждевременно раждане между 24 и 33-та пълни седмици на бременността. Ако по време на бременността жената вече кърми друго дете, то кърменето трябва да бъде преустановено по време на лечението с Атозибан EVER Pharma, тъй като образуването на окситоцин по време на кърменето е възможно да засили контрактилитета на матката и може да попречи на ефекта на токолитичната терапия.

При клиничните проучвания с атозибан не са наблюдавани ефекти върху кърменето. Установено е, че малки количества атозибан преминават от плазмата в кърмата на кърмачки.

Проучвания за ембрио-фетална токсичност не са показали токсични ефекти на атозибан. Не са провеждани проучвания по отношение на фертилитета и ранното ембрионално развитие (вж. точка 5.3).



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Възможни нежелани реакции на атозибан са описани за майката по време на използването на атозибан в условията на клинични проучвания. При клиничните проучвания нежелани реакции са се проявили общо при 48% от пациентките, лекувани с атозибан. В повечето случаи нежеланите реакции са били леки. Най-често докладваната нежелана реакция при майката е гадене (14%).

По отношение на новороденото, клиничните проучвания не показват никакви специфични нежелани реакции на атозибан. Случаите с нежелани реакции от страна на новороденото са били от порядъка на нормалната вариация и са били сравними по честота с групите, третирани с плацебо и бетаиметици.

Честотата на нежеланите реакции, посочени по-долу, е определена по следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органични класове по MedDRA (СОК)	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на имунната система				Алергична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипергликемия		
Психични нарушения			Безсъние	
Нарушения на нервната система		Главоболие, замаяност		
Сърдечни нарушения		Тахикардия		
Съдови нарушения		Хипотония, горещи вълни		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Повръщане		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Сърбеж, обрив	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдите				Маточен кръвоизлив, атония на матката
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Реакция на мястото на инжектиране	Пирексия	

Постмаркетингов опит

След пускане на пазара се съобщава за респираторни събития като диспнея и белодробен оток, особено във връзка със съпътстващо приложение на други лекарствени продукти с токолитично действие, като калциеви антагонисти и бетаиметици и/или при жени с многоплодна бременност.



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция на:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Съобщават се няколко случая на предозиране с атозибан, които са били без никакви специфични прояви или симптоми. Няма специфично лечение в случай на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други гинекологични средства, АТС код: G02CX01

Атозибан EVER Pharma съдържа атозибан (INN) – синтетичен пептид ($[Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4, Orn^8]$ -oxytocin), който е конкурентен антагонист на човешкия окситоцин на рецепторно ниво. При плъхове и морски свинчета е установено, че атозибан се свързва с окситоциновите рецептори, намалява честотата на контракциите и тонуса на маточната мускулатура, което води до потискане на маточните контракции. Установено е също, че атозибан се свързва с вазопресиновите рецептори, като инхибира ефекта на вазопресина. При експериментални животни атозибан не проявява сърдечносъдови ефекти.

При хора атозибан в препоръчителната доза потиска маточните контракции при преждевременно раждане и води до състояние на покой на матката. Началото на маточната релаксация настъпва бързо след приложението на атозибан, маточните контракции намаляват значително след не повече от 10 минути, като се постига трайно състояние на покой на матката (≤ 4 контракции/час) за 12 часа.

Клиничните проучвания във фаза III (CAP-001 проучвания) включват данни от 742 жени, които са с диагноза преждевременно раждане на 23-33-та седмица от бременността и са рандомизирани да получават атозибан (съгласно указанията за приложение в този документ) или β -агонист (с титриране на дозата).

Първична крайна точка: първичният резултат за ефикасност е процентът на жените, задържали бременността си, при които не е била необходима алтернативна токолиза в течение на 7 дни от започване на лечението. Данните показват, че 59,6% (n=201) и 47,7% (n=163) от лекуваните съответно с атозибан и с β -агонист жени (p=0,0004) не са родили и не са изисквали алтернативна токолиза в течение на 7 дни от започване на лечението. Болшинството от случаите на неуспех от лечението при CAP-001 са били причинени от лошата поносимост. Случаите на неуспех от лечението, причинен от недостатъчна ефикасност са били статистически значимо (p=0,0003) по-чести при лекуваните с атозибан (n=48; 14,2%), отколкото при лекуваните с β -агонисти (n=20; 5,8%).

В рамките на проучванията CAP-001, вероятността от задържане на бременността, без да се налага прием на алтернативни токолитици в течение на 7 дни от започване на лечението е била еднаква за лекуваните с атозибан и с бетамиметици жени със срок на бременността от 24 до 33 гестационни седмици. Тази находка обаче се основава върху много малък брой наблюдавани случаи (n=129 пациенти).



Вторични крайни точки: вторичните показатели за ефикасност включват процентът на жените, задържали бременността си в продължение на 48 часа от започване на лечението. Няма разлика по отношение на този показател между групите на атозибан и тези на бетамиметик.

Средната (стандартното отклонение) гестационната възраст при раждането е била еднаква и при двете групи: 35,6 (3,9) и 35,3 (4,2) седмици съответно при групите на атозибан и на β -агонист, ($p=0,37$). Хоспитализациите в интензивно неонатологично отделение (NICU) са били равни и при двете лекувани групи (приблизително 30%), както и продължителността на престоя и на командното дишане. Средната стойност (и стандартното отклонение) на теглото при раждането е била 2 491 (813) грама в групата на атозибан и 2 461 (831) грама в групата на β -агонист ($p=0,58$).

Резултатите за плода и майката не са показали явни различия между групите на атозибан и на β -агонист, но клиничните проучвания не са имали достатъчно голяма статистическа мощност, за да изключат възможна разлика.

От 361 жени, лекувани с атозибан при проучванията във фаза III, на 73 е приложено поне веднъж повторно лечение, на 8 са били направени поне 2 повторни лечения и на 2 са били приложени 3 повторни лечения (вж. точка 4.4).

Тъй като не е установена безопасността и ефикасността на атозибан в условията на контролирани рандомизирани проучвания върху жени с бременност на по-малко от 24 пълни гестационни седмици, не се препоръчва лечението на тази група пациенти с атозибан (вж. точка 4.3).

В едно плацебо-контролирано проучване, съотношението на показателя смъртност при плод/новородено е 5/295 (1,7%) при групата на плацебо и 15/288 (5,2%) при групата на атозибан, като два случая са настъпили на 5- и на 8-месечна възраст. Единадесет от 15-те случая на смъртност в групата на атозибан са настъпили при бременности в гестационна възраст от 20 до 24 седмици, но в тази подгрупа разпределението на пациентите не е било еднакво (19 жени на атозибан и 4 на плацебо). При жени в гестационна възраст над 24 седмици не е наблюдавана разлика в честотата на смъртността (1,7% при групата на плацебо и 1,5% при групата на атозибан).

5.2 Фармакокинетични свойства

При здрави небременни участници, получаващи инфузии с атозибан (10 до 300 микрограма/мин в продължение на 12 часа) плазмените концентрации в стационарно състояние се повишават пропорционално на дозата.

Установено е, че клирънсът, обемът на разпределение и плазменият полуживот не зависят от дозата.

При жени с преждевременна родова дейност, получаващи атозибан чрез инфузия (300 микрограма/мин в продължение на 6 до 12 часа) плазмените концентрации в стационарно състояние се достигат в течение на 1 час от започване на инфузията (средно 442 ± 73 ng/ml с граници от 298 до 533 ng/ml).

След завършване на инфузията плазмената концентрация бързо намалява с начален (t_a) и терминален (t_b) плазмен полуживот съответно $0,21 \pm 0,01$ и $1,7 \pm 0,3$ часа. Средната стойност на клирънса е $41,8 \pm 8,2$ l/h. Средната стойност на обема на разпределение е $18,3 \pm 6,8$ l.

Степента на свързване на атозибан с плазмените протеини при бременни жени е 46 до 48%. Не е известно дали свободната фракция в компартиментите на майката и плода се различава съществено. Атозибан не се разпределя в еритроцитите.



Атозибан преминава през плацентата. След инфузия на 300 микрограма/min при здрави бременни жени на термин, съотношението на концентрацията на атозибан в плода и майката е 0,12.

Два метаболита са идентифицирани в плазмата и урината на хора. Съотношението на основния метаболит M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH₂⁹) - [Mpa¹, D-Tyr (Et)², Thr⁴]-oxytocin) към концентрациите на атозибан в плазмата е 1,4 и 2,8 съответно на 2-я час и в края на инфузията. Не е известно дали M1 се натрупва в тъканите. Атозибан е открит в малки количества в урината, неговата концентрация в урината е около 50 пъти по-ниска, отколкото тази на M1. Не е известен относителният дял на елиминирания с изпражненията атозибан. Основният метаболит M1 е приблизително 10 пъти по-слабо активен в сравнение с атозибан по отношение на инхибирането на индуцираните от окситоцин маточни контракции *in vitro*. Метаболитът M1 се екскретира в кърмата (вж. точка 4.6).

Липсва опит при лечение с атозибан при пациенти с нарушена функция на черния дроб или бъбреците. При бъбречно нарушение е малко вероятно да се налага коригиране на дозата, тъй като само малка част от атозибан се екскретира в урината. При пациенти с нарушена чернодробна функция, атозибан трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 4.4).

Не е известно дали атозибан инхибира изоформите на цитохром P450 в черния дроб при хора (вж. точка 4.5).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са наблюдавани системни токсични ефекти по време на двуседмични проучвания за токсичност след венозно приложение (при плъхове и кучета) в дози, които са приблизително 10 пъти по-високи от терапевтичната доза при хора и по време на тримесечни проучвания за токсичност при плъхове и кучета (до 20 mg/kg дневно подкожно). Най-високата доза атозибан подкожно, която не предизвиква никакви нежелани ефекти е приблизително два пъти по-голяма от терапевтичната доза при хора.

Не са провеждани проучвания по отношение на фертилитета и ранното ембрионално развитие. Проучвания върху репродуктивната токсичност с прилагане на дози от момента на имплантиране до късните стадии на бременността не показват ефекти върху майките и потомството. Експозицията на плода при плъхове е около 4 пъти по-висока, отколкото експозицията на плода по време на интравенозна инфузия при жени. Проучванията при животни показват потискане на лактацията, както се очаква вследствие на инхибиране на действието на окситоцина.

При *in vivo* и *in vitro* тестове атозибан не показва данни за канцерогенна или мутагенна активност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Хлороводородна киселина 1M (за корекция на pH)
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.



6.3 Срок на годност

3 години.

Химическата и физическа стабилност при употреба е доказана за 48 часа при стайна температура със и без защита от светлина и в хладилник. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не би трябвало да са по-дълги от 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (от 2°C до 8°C).

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Един флакон концентрат за инфузионен разтвор съдържа 5 ml разтвор, съответстващ на 37,5 mg атозибан.

Безцветни стъклени флакони (5 ml, тип I), запечатани със сива непокрита бромобутилова гумена запушалка, тип I, и отчупващо се капаче от полипропилен и алуминий.

Една опаковка съдържа 1 флакон от 5 ml.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди прилагане флаконите трябва да се огледат за наличието на частици или промяна на цвета.

Приготвяне на интравенозния инфузионен разтвор:

За интравенозна инфузия, след болусната доза, Атозибан EVER Pharma 37,5 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разреди в един от следните разтвори:

- 9 mg/ml инжекционен разтвор на натриев хлорид (0,9%)
- разтвор на Рингер лактат
- 5% w/v разтвор на глюкоза.

Изтеглете 10 ml разтвор от инфузионен сак от 100 ml и го изхвърлете. Заместете го с 10 ml Атозибан EVER Pharma 37,5 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор от два флакона по 5 ml 37,5 mg/5 ml, за да се получи концентрация от 75 mg атозибан в 100 ml.

Реконституираният продукт е бистър, безцветен разтвор без частици.

Натоварващата инфузия се прилага чрез вливане на 24 ml/час (т.е. 18 mg/час) от приготвения по-горе разтвор в продължение на 3 часа под стриктен медицински надзор в родилно отделение. След три часа скоростта на инфузия се намалява до 8 ml/час.

Пригответе нов сак от 100 ml по същия начин, както бе описано, за да може инфузията да продължи.

Ако се използва инфузионен сак с различен обем, за приготвянето трябва да се направи съответното изчисляване на пропорциите.



За да се постигне точно дозиране, се препоръчва контролирано инфузионно устройство за регулиране на скоростта на потока в капки за минута. Интравенозен перфузор може да осигури подходяща скорост на инфузия в рамките на препоръчителните дозови нива за Атозибан EVER Pharma.

Ако други лекарствени продукти трябва да се прилагат интравенозно по същото време, може да се използва една и съща венозна канюла или да се използва друго място за интравенозно въвеждане. Това позволява непрекъснат независим контрол на скоростта на инфузия.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20260036

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 31 януари 2026

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2026

