

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atosiban Accord 6,75 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää atosibaaniasettaattia määrän, joka vastaa 6,75 mg atosibaania 0,9 ml:ssa injektionestettä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Kirkas, väritön, partikkeliton liuos, jonka pH on 4,0-5,0 ja osmolaliteetti 265-320 mOsmol/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Atosiban Accord on tarkoitettu uhkaavan ennenaikaisen synnytyksen lykkäämiseen raskaana olevilla aikuisilla naisilla silloin, kun

- kohdun supistukset ovat säännöllisiä, ja ne kestävät vähintään 30 sekuntia siten, että niiden määrä on ≥ 4 supistusta 30 minuutissa
- kohdunkaula on auennut 1-3 cm (ensisynnyttäjillä 0-3) ja kohdunkaulan häviäminen on $\geq 50\%$
- sikiön ikä on 24-33 täyttä viikkoa
- sikiön syke on normaali.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Atosiban Accord -hoito on aloitettava ja annettava ennenaikaisen synnytyksen hoitoon perehtyneen lääkärin toimesta.

Atosiban Accord -valmistetta annetaan laskimonsisäisesti kolmena peräkkäisenä jaksona: aluksi antamalla bolusannos (6,75 mg) Atosiban Accord 6,75 mg/0,9 ml -injektionestettä, heti sen jälkeen suuriannoksinen jatkuva infuusio (kyllästysinfuusio 300 mikrog/min) Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml -infuusiokonsentraattia kolmen tunnin aikana, ja sen jälkeen pienempi annos (jatkoinfuusio 100 mikrog/min) Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml -infuusiokonsentraattia aina 45 tuntiin saakka. Hoidon kesto ei saa ylittää 48 tuntia. Koko Atosiban Accord -hoitajakson aikana annettu kokonaisannos ei saisi olla yli 330,75 mg atosibaania.

Laskimonsisäinen anto on aloitettava mahdollisimman pian ennenaikaisen supistustoiminnan diagnoosin jälkeen antamalla aluksi bolusinjektio. Bolusinjektion annon jälkeen hoitoa jatketaan infuusiona (ks. Valmisteyhteenveto Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten). Mikäli kohdun supistukset jatkuvat Atosiban Accord-hoidon aikana, tulee harkita muita hoitokeinoja.

Seuraavassa taulukossa esitetään bolusinjektion annostus ja sen jälkeen annettavan infuusion annostus:

Vaihe	Annostus	Infuusionopeus	Atosibaaniannos
1	0,9 ml laskimonsisäinen bolusinjektio annosteltuna 1 minuutin aikana	Ei oleellinen	6,75 mg
2	3 tunnin laskimonsisäinen kyllästysinfuusio	24 ml/h (300 µg/min)	54 mg
3	laskimonsisäinen jatkoinfuusio 45 tuntiin saakka	8 ml/h (100 µg/min)	270 mg saakka

Uusintahoito:

Myös mahdollisesti tarvittava uusintahoito atosibaanilla tulee aloittaa bolusinjektioilla Atosiban Accord 6,75 mg/0,9 ml -injektionestettä, jonka jälkeen jatketaan infuusiohoitoa Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml -infuusiokonsentraatilla, liuosta varten.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Atosibaanin käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta. Heikentynyt munuaisten toiminta ei todennäköisesti anna aiheutta annoksen korjaamiseen, koska vain pieni osa atosibaanista erittyy virtsaan. Atosibaania tulee käyttää varoen heikentyneestä maksan toiminnasta kärsivillä potilailla.

Pediatriset potilaat

Atosiban Accordin turvallisuutta ja tehoa raskaana olevilla, alle 18-vuotiailla naisilla ei ole tutkittu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ks. kohdasta 6.6. ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Atosiban Accord-valmistetta ei saa käyttää seuraavissa tiloissa:

- Sikiöikä alle 24 tai yli 33 täyttä viikkoa
- Ennenaikainen sikiökalvojen repeytyminen sikiöiän ollessa >30 viikkoa
- Sikiön syke on epänormaali
- Synnytystä edeltävä kohdun verenvuoto vaatii välitöntä synnytystä
- Eklampsia ja vakava pre-eklampsia vaativat synnytystä
- Sikiö kuollut kohtuun
- Kohdunsisäisen infektion epäily
- Eteisistukka
- Istukan irtoaminen
- Muut äidin tai sikiön tilat, joissa raskauden jatkaminen on vaarallista
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kun atosibaania käytetään potilailla, joilla saattaa olla ennenaikainen sikiökalvojen repeytymisen vaara, synnytyksen viivästyttämisen etuja on harkittava mahdollisen korionamnionitin riskin valossa. Atosibaanin käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta. Heikentynyt munuaisten toiminta ei todennäköisesti anna aihetta annoksen korjaamiseen, koska vain pieni osa atosibaanista erittyy virtsaan. Atosibaania tulee käyttää varoen heikentyneestä maksan toiminnasta kärsivillä potilailla. (ks. kohta 4.2 ja 5.2).

Hoidettujen potilaiden pienen määrän vuoksi atosibaanin käytöstä monisikiöraskauksissa tai sikiöiän ollessa 24-27 viikkoa on vain vähän kokemusta. Atosibaanista saatava hyöty on näillä ryhmillä epävarmaa.

Atosiban Accord -valmisteella annettu uusintahoito on mahdollista, mutta kliinistä kokemusta on vain korkeintaan 3 uusintahoitokerrasta (ks. kohta 4.2).

Jos sikiön kasvu on hidastunut, päätös Atosiban Accord -hoidon jatkamisesta tai uudelleen aloittamisesta riippuu siitä, kuinka pitkälle sikiö on kehittynyt.

Kohdun supistuksia sekä sikiön sykettä olisi syytä tarkkailla atosibaania annettaessa sekä silloin, kun kohdun supistukset jatkuvat.

Atosibaani, joka on oksitosiinin antagonistti, saattaa teoriassa edesauttaa kohdun rentoutumista ja lisätä synnytyksen jälkeistä verenvuotoa, minkä vuoksi synnytyksen jälkeistä verenvuotoa tulee seurata. Kliinisissä tutkimuksissa ei kuitenkaan havaittu riittämätöntä kohdun supistusta synnytyksen jälkeen.

Monisikiöraskaus ja tokolyttisesti aktiivisten valmisteiden, kuten kalsiumkanavan salpaajien ja beetamimeettien käyttö on yhteydessä keuhkoedeeman kasvaneeseen riskiin. Tämän vuoksi atosibaania pitää käyttää varoen monisikiöraskauksissa ja/tai kun samanaikaisesti käytetään muita tokolyttisesti aktiivisia valmisteita (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska *in vitro* -tutkimuksissa on osoitettu ettei atosibaani ole sytokromi P450 -järjestelmän substraatti eikä estä lääkkeitä metaboloivia sytokromi P450 -entsyymejä, on epätodennäköistä, että atosibaani osallistuisi sytokromi P450 -välitteisiin lääkeaineinteraktioihin.

Terveillä vapaaehtoisilla naisilla on tehty interaktiotutkimuksia labetalolilla ja beetametasonilla. Kliinisesti merkittävää interaktiota ei todettu atosibaanin ja beetametasonin tai labetalolin välillä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Atosibaania saa käyttää vain silloin, kun ennenaikaiset kohdun supistukset todetaan raskauden keston ollessa 24-33 täyttä viikkoa.

Imetys

Jos nainen imettää vanhempaa lastaan raskaana ollessaan, tulisi imetys keskeyttää Atosiban Accordin käytön ajaksi. Imetyksen aikaansaama oksitosiinin erityis voi lisätä kohdun supistuvuutta ja haitata tokolyttisen hoidon vaikutusta.

Kliinisissä tutkimuksissa atosibaanilla ei ole havaittu olevan vaikutusta imettämiseen. Pieniä atosibaanimääriä on havaittu siirtyvän plasmasta imettävien äitien rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Alkio- ja sikiötoksisuus tutkimuksissa atosibaanilla ei ole todettu toksisia vaikutuksia. Tutkimuksia koskien fertiilitettä ja alkionkehityksen varhaisvaihetta ei ole tehty (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä atosibaanitutkimuksissa kuvattiin mahdollisia atosibaanin äidille aiheuttamia haittavaikutuksia. Yhteensä 48 % atosibaanihoitoa saaneista potilaista koki haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa. Havaitut haittavaikutukset olivat yleensä lieviä. Yleisimmin raportoitu haittavaikutus äideillä oli pahoinvointi (14 %).

Kliinisissä tutkimuksissa vastasyntyneillä ei havaittu erityisiä atosibaanin aiheuttamia haittavaikutuksia. Vastasyntyneillä haittatapahtumat kuuluivat normaaliin vaihteluun ja niiden ilmaantuvuutta voitiin verrata plaseboryhmään tai beetamimeettihoitoa saavaan ryhmään.

Haittavaikutusten yleisyys on esitetty alla olevassa taulukossa seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Melko harvinainen ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); Harvinainen ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA luokitus	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Immuunijärjestelmä				Allerginen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyperglykemia		
Psyykkiset häiriöt			Unettomuus	
Hermosto		Päänsärky, huimaus		
Sydän		Takykardia		
Verisuonisto		Hypotensio, kuumat aallot		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Oksentelu		
Iho ja ihonalainen kudos			Kutina, ihottuma	
Sukupuolielimet ja rinnat				Kohdun verenvuoto, kohdun atonia
Yleisoireet ja muut antopaikassa todettavat haitat		Pistoskohdan reaktio	Kuume	

Markkinoille tulon jälkeinen kokemus

Valmisteen markkinoilla olon aikana on raportoitu hengitykseen liittyviä tapahtumia, kuten hengenahdistusta ja keuhkoedeemaa, varsinkin kun samanaikaisesti on käytetty muita tokolyttisesti aktiivisia valmisteita, kuten kalsiumkanavan salpaajia tai beetamimeettejä ja/tai kun kyseessä on ollut naiset joilla on monisikiö-raskaus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Muutama atosibaanin yliannostus on raportoitu, eikä niihin liittynyt mitään erikoisia merkkejä tai oireita. Yliannostukseen ei tunneta erityistä hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut gynekologiset valmisteet, ATC-koodi: G02CX01

Atosiban Accord sisältää atosibaania (INN), synteettistä peptidiä ($[Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4, Orn^8]$ -oksisitiini), joka on ihmisen oksisitiinin kilpaileva antagonisti reseptorasolla. Rotilla ja marsuilla atosibaanin osoitettiin sitoutuvan oksisitiinireseptoreihin vähentäen kohtulihaksen supistustiheyttä ja lihastonusta ja estävän siten kohdun supistelua. Atosibaanin osoitettiin sitoutuvan myös vasopressiinireseptoriin estäen siten vasopressiinin vaikutusta. Eläimillä atosibaanilla ei ollut kardiovaskulaarisia vaikutuksia.

Ihmisellä atosibaani estää suosituksen mukaisella annostuksella ennen aikaista kohdun supistelua ja edistää kohdun rauhoittumista. Kohtu rentoutuu nopeasti sen jälkeen, kun atosibaania on annettu laskimonsisäisesti, ja kohdun supistukset vähenevät huomattavasti 10 minuutissa, ja kohtu rauhoittuu (≤ 4 supistusta/tunti) 12 tunnin ajaksi.

Faasi III:n kliinisiin tutkimuksiin (CAP-001-tutkimukset) osallistui 742 naista, joilla oli diagnosoitu ennen aikainen kohdun supistelu 23-33 raskausviikolla ja joille annettiin satunnaistetusti joko atosibaania (tämän selosteen mukaisesti) tai β -agonistia (annos titrattu).

Ensisijaiset tulostapahtumat: Primaarinen tehotulos oli niiden naisten osuus, jotka eivät synnyttäneet eivätkä tarvinneet vaihtoehtoista tokolyysia 7 vuorokauden kuluessa hoidon aloituksesta. Tiedot osoittavat, että atosibaanihoitoa saaneista naisista 59,6 % ($n = 201$) ja β -agonistihoidosta saaneista naisista 47,7 % ($n = 163$) ($p = 0,0004$) ei synnyttänyt eikä tarvinnut muuta tokolyysia 7 päivän sisällä hoidon aloittamisesta. Suurin osa hoidon epäonnistumisista CAP-001-tutkimuksessa johtui huonosta siedettävyydestä. Riittämättömästä tehosta johtuvia hoidon epäonnistumisia oli merkitsevästi enemmän ($p = 0,0003$) atosibaaniryhmässä ($n = 48$, 14,2 %) kuin β -agonistihoidosta saaneiden naisten ryhmässä ($n = 20$, 5,8 %).

CAP-001-tutkimuksissa todennäköisyys, että synnytys lykkääntyi eikä muuta tokolyysia tarvittu 7 päivän sisällä hoidon aloittamisesta, oli samanlainen atosibaani- ja beetamimeettiryhmän naisilla sikiöään ollessa 24-28 viikkoa. Tämä havainto perustuu kuitenkin hyvin pieneen otokseen ($n = 129$ potilasta).

Sekundaariset tulostapahtumat: Sekundaarisin tehokkuusparametreihin kuului niiden naisten osuus, joilla synnytys oli lykkääntynyt 48 tunnin jälkeen hoidon aloittamisesta. Eroa atosibaani- ja beetamimeettiryhmän välillä ei ollut tämän parametrin osalta.

Sikiöään keskiarvo (SD) synnytys hetkellä oli molemmilla ryhmillä sama: 35,6 (3,9) viikkoa atosibaanilla hoidetussa ryhmässä ja 35,3 (4,2) viikkoa β -agonistilla hoidetussa ryhmässä ($p = 0,37$). Vastasyntyneiden tehohoitoyksikköön otto oli samanlaista molemmissa ryhmissä (noin 30 %), samoin

kuin hoitoaika ja ventilaatiohoito. Syntymäpainon keskiarvo (SD) oli 2 491 (813) grammaa atosibaaniryhmässä ja 2 461 (831) grammaa β -agonistilla hoidetussa ryhmässä ($p = 0,58$).

Sikiön ja äidin osalta lopputulos ei näyttänyt eroavan atosibaanin ja β -agonistiryhmän kesken, mutta kliinisten tutkimusten voima ei ollut riittävä mahdollisen eron poissulkemiseksi.

Niistä 361 naisesta, jotka saivat atosibaanihoitoa faasi III:n tutkimuksissa, 73 sai vähintään yhden uusintahoidon, 8 sai vähintään kaksi uusintahoittoa ja 2 sai kolme uusintahoittoa (ks. kohta 4.4).

Koska atosibaanin turvallisuutta ja tehokkuutta alle 24 täyttä viikkoa kestäneissä raskauksissa ei ole selvitetty kontrolloiduissa, satunnaistetuissa tutkimuksissa, ei atosibaanihoitoa suositella tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.3).

Plasebokontrolloidussa tutkimuksessa sikiö/imeväiskuolemien määrä plaseboryhmässä oli 5/295 (1,7 %) ja atosibaaniryhmässä 15/288 (5,2 %), joista kaksi tapahtui viiden ja kahdeksan kuukauden iässä. Atosibaaniryhmässä tapahtuneista kuolemista yksitoista koski raskauksia, joissa sikiöikä oli 20-24 viikkoa, mutta tässä alaryhmässä potilaiden jakautuminen oli epätasainen (19 naista atosibaaniryhmässä, 4 plaseboryhmässä). Silloin kun raskaus oli kestänyt yli 24 viikkoa, ei kuolleisuusluvussa ollut eroja (plaseboryhmässä 1,7 % ja atosibaaniryhmässä 1,5 %).

5.2 Farmakokineetiikka

Terveillä ei-raskaana olevilla koehenkilöillä, joille annettiin atosibaani-infuusioita (10-300 mikrog/min 12 tunnin aikana), vakaan tilan plasmapitoisuudet lisääntyivät suhteessa annokseen.

Puhdistuman, jakautumistilavuuden ja puoliintumisajan todettiin olevan annoksesta riippumattomia.

Imeytyminen

Kun atosibaania annettiin infuusiona (300 mikrog/min 6-12 tunnin ajan) naisille, joilla oli kohdun ennenaikaista supistustoimintaa, vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutettiin tunnin kuluessa infuusion aloittamisesta (keskiarvo 442 ± 73 ng/ml, vaihteluväli 298-533 ng/ml).

Infuusion lopettamisen jälkeen pitoisuus plasmassa laski nopeasti, alkuvaiheen (t_a) puoliintumisajan ollessa $0,21 \pm 0,01$ ja loppuvaiheen puoliintumisajan (t_b) $1,7 \pm 0,3$ tuntia. Puhdistuma oli keskimäärin $41,8 \pm 8,2$ litraa/h.

Jakaantuminen

Jakaantumistilavuus oli keskimäärin $18,3 \pm 6,8$ litraa.

Atosibaani sitoutuu plasman proteiineihin raskaana olevilla naisilla 46–48 %:sti. Ei tiedetä, eroavatko äidin ja sikiön vapaa fraktio toisistaan tuntuvasti. Atosibaani ei jakaannu punaisiin verisoluihin.

Atosibaani läpäisee istukan. Kun terveille naisille, joiden raskaus oli täysiaikainen, annettiin 300 mikrog/min infuusiona, sikiön/äidin atosibaanipitoisuussuhde infuusion jälkeen oli 0,12.

Biotransformaatio

Ihmisellä plasmassa ja virtsassa tunnistettiin kaksi metaboliittia. Päämetaboliitin M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH²)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-oksisitiini) suhde plasman atosibaanipitoisuuksiin oli 1,4 toisen tunnin kohdalla ja 2,8 infuusion lopussa. Ei tiedetä, kumuloituuko M1 kudoksiin.

Eliminaatio

Virtsasta atosibaania on todettu vain vähän; päämetaboliitin pitoisuuden todettiin olevan ainakin 50-kertainen atosibaanin pitoisuuteen verrattuna. Atosibaanin poistumisesta ulosteeseen ei ole tietoa. Päämetaboliitti M1 estää oksitosiinin indusoimia kohdun supistuksia *in vitro* noin 10 kertaa heikommin kuin atosibaani. Metaboliitti M1 erittyy maitoon (ks. kohta 4.6).

Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta

Atosibaanin käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta. Heikentynyt munuaisten toiminta ei todennäköisesti anna aiheutta annoksen korjaamiseen, koska vain pieni osa atosibaanista erittyy virtsaan. Atosibaania tulee käyttää varoen heikentyneestä maksan toiminnasta kärsivillä potilailla (ks. kohta 4.2 ja 4.4).

On epätodennäköistä, että atosibaani estäisi ihmisellä maksan sytokromi P450:n isoentsyymejä (ks. kohta 4.5).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kaksi viikkoa kestäneissä i.v.-toksisuustutkimuksissa (rotilla ja koirilla) ei havaittu lainkaan systeemisiä toksisia vaikutuksia annoksilla, jotka olivat noin 10-kertaiset ihmisen terapeutiseen annokseen nähden. Niitä ei havaittu myöskään kolmen kuukauden toksisuustutkimuksissa rotilla ja koirilla (enintään 20 mg/kg/vrk s.c.). Suurin ihon alle annettu atosibaaniannos, joka ei aiheuttanut haittavaikutuksia, oli noin kaksi kertaa suurempi kuin terapeutinen annos ihmisistä hoidettaessa.

Tutkimuksia koskien fertiilitettä ja alkionkehityksen varhaisvaihetta ei ole tehty.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa annostelu kesti implantaatiovaiheesta raskauden myöhäisvaiheeseen, ei ilmennyt mitään vaikutuksia emoissa ja sikiöissä. Rotan sikiöllä altistus oli noin 4-kertainen verrattuna ihmisen sikiöön naisen saadessa laskimonsisäisiä infuusioita.

Eläintutkimuksissa on havaittu, että atosibaanilla on maidoneritystä estävää vaikutusta, kuten oksitosiinivaikutuksen estosta voidaan odottaa.

Atosibaani ei ollut onkogeenninen eikä mutageenninen *in vitro* ja *in vivo*.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Kloorivetyhappo (1M)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,9 ml liuosta, joka vastaa 6,75 mg atosibaania.

2,25 ml:n esitäytetty ruisku (väritön tyyppi I lasi), jossa on kärkisuoja. Männän bromobutyylikumitulpat ja polypropeenivarret on työnnetty tulppaan ruiskun männän muodostamiseksi.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Älä käytä tätä lääkettä, jos havaitset siinä hiukkasia tai värimuutoksia ennen valmisteen antamista.

Vain kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Hollanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

35139

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.10.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.03.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Atosiban Accord 6,75 mg injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta med 0,9 ml lösning innehåller 6,75 mg atosiban (som acetat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta.

Klar, färglös lösning utan partiklar. pH-värde mellan cirka 4,0 och 5,0 och osmolalitet mellan cirka 290 och 340 mOsmol/l.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Atosiban Accord används för att fördröja hotande prematur förlossning hos vuxna gravida kvinnor med:

- regelbundna uteruskontraktioner, var och en med minst 30 sekunders varaktighet och med frekvensen ≥ 4 sammandragningar/30 minuter
- cervix dilaterad 1 till 3 cm (0-3 för nullipara) och med en utplåning ≥ 50 %
- 24-33 fullgångna graviditetsveckor
- foster med normal hjärtfrekvens

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandling med Atosiban Accord ska initieras och fullföljas av läkare med erfarenhet från behandling av för tidigt värkarbete.

Atosiban Accord administreras intravenöst i tre på varandra följande steg: en initial bolusdos (6,75 mg) med Atosiban Accord 6,75 mg/0,9 ml injektionsvätska omedelbart följd av en kontinuerlig högdosinfusion (300 mikrogram/min) av Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml koncentrat till infusionsvätska under tre timmar, följd av en lägre dos av Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml koncentrat till infusionsvätska (100 mikrogram/min) upp till 45 timmar. Behandlingstiden bör inte överstiga 48 timmar. Den totala dosen som ges under en hel behandling med Atosiban Accord bör helst inte överstiga 330,75 mg atosiban.

Intravenös terapi med den initiala bolusinjektionen ska inledas snarast möjligt efter det att prematura värkar diagnosticerats. När bolusdosen väl har injicerats inleds infusionen (se produktresumén för Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning). Vid ihållande uteruskontraktioner under behandlingen med Atosiban Accord, ska alternativ terapi övervägas.

Följande tabell visar hela doseringen av bolusinjektionen följd av infusionen:

Steg	Regim	Infusionshastighet	Atosibandos
1	0,9 ml intravenös bolusinjektion given under 1 minut	Ej tillämpligt	6,75 mg
2	3 timmars intravenös högdosinfusion	24 ml/timme (300 µg/min)	54 mg
3	Upp till 45 timmars efterföljande intravenös infusion	8 ml/timme (100 µg/min)	Upp till 270 mg

Upprepad behandling

Om det skulle bli nödvändigt att upprepa behandlingen med atosiban ska även den börja med en bolusinjektion av Atosiban Accord 6,75 mg/0,9 ml injektionsvätska och följas av en infusion av Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml koncentrat till infusionsvätska.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Erfarenhet saknas från atosibanbehandling hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Nedsatt njurfunktion kräver sannolikt ingen dosjustering, eftersom endast en liten mängd atosiban utsöndras i urinen. Hos patienter med nedsatt leverfunktion ska atosiban användas med försiktighet.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Atosiban Accord hos gravida kvinnor under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Atosiban Accord får inte användas vid följande tillstånd:

- Kortare graviditetslängd än 24 eller mer än 33 fullgångna veckor
- Prematur hinnbristning > 30 graviditetsveckor
- Onormal hjärtfrekvens hos fostret
- Ante-partum blödningar från uterus som kräver omedelbar förlossning
- Eklampsi och svår preeklampsi som kräver förlossning
- Intrauterin fosterdöd
- Misstänkt intrauterin infektion
- Placenta praevia
- Abruptio placenta
- Alla andra tillstånd hos modern eller fostret där fortsättning av graviditeten är riskabel
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

4.4 Varningar och försiktighet

När atosiban används till patienter hos vilka prematur hinnbristning inte kan uteslutas, ska fördelarna med att försena förlossningen vägas mot den potentiella risken för korioamnionit.

Erfarenhet saknas från atosibanbehandling hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Nedsatt njurfunktion kräver sannolikt ingen dosjustering, eftersom endast en liten mängd atosiban utsöndras i urinen. Hos patienter med nedsatt leverfunktion ska atosiban användas med försiktighet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Det finns endast begränsad klinisk erfarenhet när det gäller användningen av atosiban vid flerbördsgravitet eller vid en graviditetslängd på mellan 24 och 27 veckor, på grund av det ringa antal patienter som fått behandling. Fördelarna med atosiban i dessa subgrupper är därför osäkra.

Det är möjligt att ge upprepade behandlingar med Atosiban Accord. Klinisk erfarenhet från flera upprepade behandlingar (upp till 3 upprepade behandlingar) är begränsad (se avsnitt 4.2). Vid intrauterin tillväxthämning beror beslutet att fortsätta eller upprepa administreringen av Atosiban Accord på bedömningen av fostrets mognad.

Under administrering av atosiban och vid ihållande uteruskontraktioner ska kontroll av uteruskontraktioner och hjärtfrekvens hos fostret övervägas. Atosiban är en oxytocinantagonist och kan teoretiskt bidra till uterusatoni och blödning post partum; därför ska blodförlust efter förlossningen övervakas. Under de kliniska prövningarna observerades emellertid inte otillräcklig uteruskontraktion post partum.

Flerbördsgravitet och läkemedel med tokolytisk aktivitet, såsom kalciumantagonister och betamimetika, förknippas med ökad risk för lungödem. Därför ska atosiban användas med försiktighet vid flerbörd och/eller samtidig administrering av andra läkemedel med tokolytisk aktivitet (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det är osannolikt att atosiban skulle vara involverat i cytokrom P450-medierade läkemedelsinteraktioner, eftersom *in vitro*-undersökningar har visat att atosiban inte är substrat för cytokrom P450-systemet och inte heller hämmar de läkemedelsmetaboliserande cytokrom P450-enzymerna.

Interaktionsstudier med betametason och labetalol har utförts på friska, frivilliga kvinnor. Ingen kliniskt relevant interaktion observerades mellan atosiban och betametason eller labetalol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Atosiban ska endast användas när prematura värkar har diagnosticerats mellan 24 och 33 fullgångna graviditetsveckor.

Amning

Om kvinnan ammar ett tidigare barn under graviditeten ska amningen upphöra under behandlingen med Atosiban Accord, eftersom frisättning av oxytocin under amning kan öka uteruskontraktion och kan motverka effekten av tokolytikumterapi.

I kliniska prövningar med atosiban observerades ingen inverkan på amning. Små mängder atosiban har visat sig passera från plasma till ammande kvinnors bröstmjolk.

Fertilitet

Embryofetala toxicitetsstudier har inte visat några toxiska effekter av atosiban. Inga studier som täcker fertilitet och tidig embryonal utveckling har utförts (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Möjliga biverkningar av atosiban har beskrivits hos modern under användning av atosiban i kliniska prövningar. Sammanlagt 48 % av de patienter som behandlades med atosiban fick biverkningar under de kliniska prövningarna. De observerade biverkningarna var i allmänhet milda. Den vanligaste biverkningen hos modern var illamående (14 %).

De kliniska prövningarna visade inte några specifika biverkningar av atosiban hos det nyfödda barnet. Incidenter hos spädbarnet var inom ramen för normal variation och var jämförbara med incidensen både i placebogrupper och i grupper där beta-stimulerare använts.

Frekvensen biverkningar listade nedan definieras enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

MedDRA-klassificering av organsystem (SOC)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Immunsystemet				Allergisk reaktion
Metabolism och nutrition		Hyperglykemi		
Psykiska störningar			Sömnlöshet	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel		
Hjärtat		Takykardi		
Blodkärl		Hypotension, värmevallningar		
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkningar		
Hud och subkutan vävnad			Klåda, hudutslag	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Uterusblödning, uterusatoni
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Reaktion vid injektionsstället	Feber	

Erfarenheter efter det att läkemedlet marknadsförts:

Biverkningar i andningsvägarna som dyspné och lungödem, särskilt i samband med samtidig administrering av andra läkemedel med tokolytisk aktivitet såsom kalciumantagonister och betamimetika och/eller hos kvinnor med flerbördsgraviditet, har rapporterats efter godkännandet för försäljning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Få fall av överdosering med atosiban har rapporterats. De skedde utan några specifika tecken eller symptom. Det finns ingen känd specifik behandling vid överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för gynekologiskt bruk, ATC-kod: G02CX01

Atosiban Accord innehåller atosiban (INN), en syntetisk peptid ([Mpa¹,D-Tyr(Et)²,Thr⁴,Orn⁸]-oxytocin) som är en kompetitiv antagonist till humant oxytocin på receptornivå. Hos råttor och marsvin bands atosiban till oxytocinreceptorer med minskad frekvens av kontraktionerna och sänkt muskeltonus i uterus, vilket ledde till en dämpning av livmoderssammandragningarna.

Atosiban visade sig även binda till vasopressinreceptorn och hämmade följaktligen effekten av vasopressin. Hos djur hade atosiban inte några kardiovaskulära effekter.

Vid humana prematura värkar motverkar atosiban i rekommenderad dosering kontraktioner i uterus och inducerar inaktivitet i livmodern. Uterusavslappning efter atosiban inträder snabbt och livmoderssammandragningarna reduceras väsentligt inom 10 minuter, så att en stabil inaktivitet i uterus uppnås (≤ 4 sammandragningar/timme) under 12 timmar.

Fas III-prövningar (CAP-001-studierna) omfattar data från 742 kvinnor som diagnosticerades med prematura värkar mellan 23:e och 33:e graviditetsveckan och randomiserades till antingen atosiban (enligt denna doseringsanvisning) eller β -agonist (dostiterad).

Primär endpoint: primära effektparameter var andelen kvinnor som fortfarande var oförlösta och som inte behövde alternativ tokolys inom 7 dagar efter behandlingsstart. Data visar att 59,6 % (n=201) respektive 47,7 % (n=163) av de kvinnor som behandlats med atosiban respektive β -agonist (p=0,0004) var oförlösta och behövde ingen alternativ tokolys inom 7 dagar från behandlingsstart. Flertalet misslyckade behandlingar i CAP-001 berodde på dålig tolerabilitet. Misslyckade behandlingar till följd av otillräcklig effekt var signifikant (p=0,0003) mer frekventa hos atosiban- (n=48, 14,2 %) än hos β -agonist-behandlade kvinnor (n=20, 5,8 %). I CAP-001-studierna var sannolikheten att förbli oförlöst och inte behöva alternativ tokolys inom 7 dagar efter behandlingsstart likartad för atosiban- och betamimetika-behandlade kvinnor med en graviditetslängd på 24-28 veckor. Dessa fynd baseras emellertid på en mycket liten population (n=129 patienter).

Sekundära endpoints: sekundära effektparametrar inkluderade andelen kvinnor som förblev oförlösta inom 48 timmar efter behandlingsstart. Det var ingen skillnad mellan atosiban- och betamimetika-grupperna vad beträffar denna parameter.

Medelvärdet (SD) för antalet graviditetsveckor vid förlossningen var detsamma i de båda grupperna: 35,6 (3,9) och 35,3 (4,2) veckor för atosiban- respektive β -agonist-grupperna (p=0,37). Det antal barn som behövde vårdas på en neonatal intensivvårdsavdelning liksom vistelselängd och respiratorsbehandling var detsamma i de båda behandlingsgrupperna (ungefär 30 %). Medelvärdet (SD) för födelsevikten var 2 491 (813) gram i atosiban-gruppen och 2 461 (831) gram i β -agonistgruppen (p=0,58).

Behandlingsresultatet hos foster och moder skilde sig således inte åt mellan atosiban- och β -agonist-gruppen, men de kliniska studierna var inte tillräckligt starka för att utesluta en möjlig skillnad.

Av de 361 kvinnor som fick behandling med atosiban i fas III-studierna, fick 73 minst en upprepad behandling, 8 fick minst 2 upprepade behandlingar och 2 kvinnor fick 3 upprepade behandlingar (se avsnitt 4.4).

Behandling med atosiban rekommenderas inte vid graviditetslängd kortare än 24 kompletta veckor, eftersom säkerhet och effekt för denna patientgrupp inte har kunnat fastställas i kontrollerade randomiserade studier (se avsnitt 4.3).

I en placebokontrollerad studie var foster-/spädbarnsdödligheten 5 av 295 (1,7 %) i placebogrupper och 15 av 288 (5,2 %) i atosibangruppen, där 2 av dödsfallen inträffade vid 5 respektive 8 månaders ålder. Av de 15 dödsfallen i atosibangruppen inträffade 11 hos kvinnor i graviditetsvecka 20 till 24. I undergruppen patienter med kortare graviditetslängd än 24 kompletta veckor var dock fördelningen ojämn (19 patienter i atosibangruppen och 4 i placebogrupper). Hos kvinnor med graviditetslängd längre än 24 kompletta veckor fanns ingen skillnad i foster-/spädbarnsdödlighet (1,7 % i placebogrupper och 1,5 % i atosibangruppen).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hos friska icke gravida personer som erhöll atosibaninfusioner (10 till 300 mikrogram/min under 12 timmar) ökade plasmakoncentrationen proportionellt med dosen.

Clearance, distributionsvolym och halveringstid visade sig vara oberoende av dosen.

Absorption

Hos kvinnor med prematura värkar vilka erhöll atosiban som infusion (300 mikrogram/min under 6 till 12 timmar) uppnåddes steady state-koncentrationer i plasma inom en timme efter start av infusionen (medelvärde 442 ± 73 ng/ml, intervall 298 till 533 ng/ml).

Efter avslutad infusion sjönk plasmakoncentrationen snabbt med halveringstid i distributionsfas (t_a) och halveringstid i eliminationsfas (t_b) på $0,21 \pm 0,01$ respektive $1,7 \pm 0,3$ timmar. Medelvärdet för clearance var $41,8 \pm 8,2$ liter/timme.

Distribution

Medelvärdet för distributionsvolymen var $18,3 \pm 6,8$ liter.

Atosibans plasmaproteinbindning är 46 till 48 % hos gravida kvinnor. Det är inte känt om den fria fraktionen hos moder och foster skiljer sig väsentligt. Atosiban distribueras inte till röda blodkroppar.

Atosiban passerar placenta. Efter en infusion av 300 mikrogram/min till friska kvinnor med fullgången graviditet var förhållandet fetal/maternell atosibankoncentration 0,12.

Metabolism

Två metaboliter identifierades i plasma och urin från människa. Förhållandet mellan koncentrationen av huvudmetaboliten M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH⁹)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-oxytocin) och atosiban i plasma var 1,4 efter två timmar samt 2,8 efter avslutad infusion. Det är inte känt om M1 ackumuleras i vävnad.

Eliminering

Atosiban återfinns endast i små mängder i urin; dess koncentration i urin är ungefär 50 gånger lägre än koncentrationen av M1. Den andel atosiban som elimineras via feces är inte känd.

Huvudmetaboliten M1 är ungefär 10 gånger mindre potent än atosiban med avseende på hämning av oxytocin-inducerade uteruskontraktioner *in vitro*. Metaboliten M1 utsöndras i bröstmjölk (se avsnitt 4.6).

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Det finns ingen erfarenhet av behandling med atosiban till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Nedsatt njurfunktion kräver sannolikt ingen dosjustering, eftersom endast en liten mängd atosiban utsöndras i urinen. Hos patienter med nedsatt leverfunktion ska atosiban användas med försiktighet (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Det är inte troligt att atosiban hämmar leverns cytokrom P450-isoformer hos människa (se avsnitt 4.5).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga systemtoxiska effekter observerades under tvåveckorsstudierna avseende intravenös toxicitet (hos råttor och hund) vid doser ungefär 10 gånger högre än den terapeutiska dosen för människa eller under tremånadersstudien avseende toxicitet hos råttor och hund (upp till 20 mg/kg/dag s.c.). Den högsta subkutana dos atosiban som inte framkallade några biverkningar var ungefär två gånger den terapeutiska dosen till människa.

Inga studier som täcker fertilitet och tidig embryonal utveckling har utförts. Reproduktionsstudier avseende toxicitet, med medicinering från implantation fram till sen graviditetsfas, visade inga effekter på honor och foster. Råttfostrens exponering var ungefär fyra gånger högre än den som det humana fostret utsätts för vid intravenösa infusioner till kvinnor. Studier på djur har som förväntat visat hämning av laktationen på grund av hämningen av oxytocineffekten.

Atosiban var varken onkogen eller mutagen i *in vitro*- och *in vivo*-tester.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Saltsyra 1M
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En förfylld spruta innehåller 0,9 ml lösning, motsvarande 6,75 mg atosiban.

Förfyllda sprutor av klart glas (typ I) med spetslock och en volym på 2,25 ml. Propp av bromobytylgummi och stång av polypropen instucken i proppen för att bilda sprutkolven.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Använd inte detta läkemedel om du noterar partiklar och missfärgning före administrering.

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35139

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18.10.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.03.2022