

1. LEGEMIDLETS NAVN

Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med 5 ml inneholder 37,5 mg atosiban (som acetat)
Hver ml oppløsning inneholder 7,5 mg atosiban.

Etter fortynning er konsentrasjonen av atosiban 0,75 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning uten partikler. pH i området fra ca. 4,0 til 5,0 og osmolaritet i området fra ca. 285 til 335 mOsm/l.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Atosiban Accord er indisert for å forsinke overhengende prematur forløsning hos gravide voksne kvinner med:

- regelmessige uteruskontraksjoner av minst 30 sekunders varighet med en rate på ≥ 4 per 30 minutter
- en livmorhalsutvidelse ppå 1-3 cm (0-3 for nulliparas) og en utflating på ≥ 50 %
- en gestasjonsalder fra 24 til 33 fullgåtte uker
- en normal føtal hjerterefrekvens

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling med Atosiban Accord skal initieres og vedlikeholdes av en lege med erfaring i behandling av prematur fødsel.

Atosiban Accord gis intravenøst i tre etterfølgende trinn: En innledende bolusdose (6,75 mg), med atosiban 6,75 mg / 0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning, umiddelbart etterfulgt av en kontinuerlig infusjon med høy dose (støtinfusjon 300 mikrogram/min) med Atosiban Accord, i løpet av tre timer, etterfulgt av en lavere dose av Atosiban Accord (påfølgende infusjon 100 mikrogram/minutt) i opp til 45 timer. Behandlingens varighet skal ikke overskride 48 timer. Den totale dosen som gis i løpet av et fullt behandlingsforløp med Atosiban Accord-terapi skal fortrinnsvis ikke overstige 330,75 mg atosiban.

Intravenøs behandling med den innledende bolusinjeksjon med atosiban 6,75 mg/0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning (se preparatomtalen for dette produktet) bør begynne så snart som mulig etter diagnostisering av prematur fødsel. Når bolus er blitt injisert, gå videre med infusjonen. I tilfelle av vedvarende uteruskontraksjoner i løpet av behandling med atosiban, bør alternativ behandling vurderes.

Tabellen nedenfor viser den fulle doseringen av bolusinjeksjon etterfulgt av infusjon:

Trinn	Regime	Infusjonshastighet	Atosiban-dose
1	0,9 ml intravenøs bolus injeksjon gitt i løpet av 1 minutt	Ikke aktuelt	6,75 mg
2	3 timer intravenøs støtinfusjon	24 ml/time (300 µg/min)	54 mg
3	Etterfølgende intravenøs infusjon i opp til 45 timer	8 ml/time (100 µg/min)	Opp til 270 mg

Gjentatt behandling:

Dersom gjentatt behandling med atosiban er nødvendig, bør den innledes med en bolusinjeksjon av atosiban 6,75 mg / 0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning, etterfulgt av infusjon med Atosiban Accord 37,5 mg / 5 ml, konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Man har ingen erfaring med atosiban-behandling hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Nedsatt nyrefunksjon er sannsynligvis ikke nok til å rettferdiggjøre en dosejustering, ettersom bare en liten grad av atosiban utskilles i urinen. Atosiban skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Paediatrisk populasjon

Sikkerheten og effekten av Atosiban Accord hos gravide kvinner yngre enn 18 år er ikke klarlagt. Ingen data er tilgjengelige.

Administrasjonsmåte

For instruksjoner om tilberedning av dette legemidlet før administrering, se pkt 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Atosiban Accord må ikke brukes under følgende forhold:

- Gestasjonsalder under 24 eller over 33 fullgåtte uker
- For tidlig vannavgang og fødsel >30 uker i svangerskapet
- Unormal føtal hjerterefrekvens
- Antepartum livmorblødning som krever umiddelbar forløsning
- Eklampsi og alvorlig preeklampsi som krever forløsning
- Intrauterin fosterdød
- Mistanke om intrauterin infeksjon
- Placenta praevia
- Abruptio placentae
- Eventuelle andre tilstander hos mor eller foster hvor fortsettelse av graviditet er farlig
- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Når atosiban brukes hos pasienter der for tidlig vannavgang ikke kan utelukkes, bør fordelene ved å utsette forløsning oppveies mot den potensielle risikoen for korioamnionitt.

Det finnes ingen erfaring med atosiban-behandling hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Nedsatt nyrefunksjon er neppe nok til å rettferdiggjøre en dosejustering, ettersom bare

en liten grad av atosiban utskilles i urinen. Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, bør atosiban brukes med forsiktighet (se pkt 4.2 og 5.2).

Det er kun begrenset klinisk erfaring med bruk av atosiban i flere svangerskap eller i svangerskapsaldersgruppen mellom 24 og 27 uker, på grunn av få behandlede pasienter. Fordelen ved atosiban i disse undergruppene er derfor usikker.

Gjentatt behandling med Atosiban Accord er mulig, men det finnes begrenset klinisk erfaring med flere gjentatte behandlinger, opp til tre gjentatte behandlinger (se pkt. 4.2).

Ved intrauterin veksthemming, avhenger beslutningen om å fortsette eller gjenoppta administrasjon av Atosiban Accord av vurderingen av fosterets modenhet.

Overvåking av livmorens sammentrekninger og fosterets hjerterefrekvens under administrasjon av atosiban og ved vedvarende uteruskontraksjoner, bør vurderes.

Da den er en oksytocinantagonist, kan atosiban teoretisk bidra til avslapping av uterus og postpartum-blødning, blodtap etter fødselen skal derfor overvåkes. Det ble imidlertid ikke observert utilstrekkelig postpartum uterusammentrekninger observert i kliniske studier.

Multipel graviditet og legemidler som har tokolytisk aktivitet som kalsiumblokkere og beta-mimetika er kjent for å være forbundet med økt risiko for lungeødem. Derfor bør atosiban brukes med forsiktighet i tilfelle av multipel graviditet og/eller samtidig bruk av andre legemidler med tokolytisk aktivitet (se pkt. 4.8).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er lite sannsynlig at atosiban er involvert i cytokrom P450 medierte legemiddelinteraksjoner da *in vitro*-undersøkelser har vist at atosiban ikke er et substrat for cytokrom P450-systemet, og hemmer ikke legemiddelmetaboliserende cytokrom P450-enzym.

Interaksjonsstudier er blitt utført med labetalol og betametason hos friske, kvinnelige frivillige. Ingen klinisk relevante interaksjoner ble funnet mellom atosiban og betametason eller labetalol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Atosiban skal bare brukes når for tidlig fødsel har blitt diagnostisert mellom 24. og 33. svangerskapsuke.

Amming

Dersom kvinnen under svangerskapet allerede ammer et eldre barn, bør ammingen avbrytes under behandling med atosiban, da frigivelsen av oksytocin under amming kan forsterke uteruskontraktilitet, og kan motvirke effekten av tokolytisk terapi.

I kliniske studier med atosiban ble det ikke observert noen effekter på amming. Små mengder atosiban har vist seg å passere fra plasma over i morsmelk hos ammende kvinner.

Fertilitet

Embryotokisitet-studier har ikke vist toksiske effekter ved atosiban. Det er ikke utført studier som omfattet fertilitet og tidlig embryoutvikling (se pkt. 5.3)

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Mulige bivirkninger av atosiban ble beskrevet for moren ved bruk av atosiban i kliniske studier. Totalt 48 % av pasientene som ble behandlet med atosiban opplevde bivirkninger i løpet av de kliniske studiene. De observerte bivirkningene var generelt sett milde. Den hyppigst rapporterte bivirkningen hos moren var kvalme (14 %).

For den nyfødte har de kliniske studier ikke avslørt noen spesifikke bivirkninger av atosiban. Hos spedbarn var bivirkningene i området for normal variasjon og var sammenlignbare med både placebo og betamimetic gruppe-incidenser.

Frekvensen av bivirkninger listet opp nedenfor er definert på følgende måte: Svært vanlige ($\geq 1/10$); Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

MedDRA organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet				Allergisk reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyperglykemi		
Psykiatriske lidelser			Søvnløshet	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, svimmelhet		
Hjertesykdommer		Takykardi		
Karsykdommer		Hypotensjon, hetetokter		
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast		
Hud- og underhudssykdommer			Kløe, utslett	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				Livmorblødning, uterusatoni
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Reaksjoner på injeksjonsstedet	Pyreksi	

Erfaring etter markedsføring

Respiratoriske hendelser som dyspné og lungeødem, spesielt i forbindelse med samtidig bruk av andre legemidler med tokolytisk aktivitet, som kalsiumantagonister og beta-mimetika, og/eller hos kvinner med multipel graviditet, er rapportert etter markedsføring.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via Nettside: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Få tilfeller av overdosering med atosiban ble rapportert, og de skjedde uten noen spesielle tegn eller symptomer. Det er ingen kjent behandling i tilfelle av en overdose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre gynekologiske midler, ATC-kode: G02CX01

Atosiban Accord inneholder atosiban (INN), et syntetisk peptid ([Mpa1,D-Tyr(Et)2,Thr4,Orn8] - oksytocin) som er en kompetitiv antagonist av human oksytocin på reseptornivå. I rotter og marsvin er det påvist at atosiban binder seg til oksytocin-reseptorer, for å redusere hyppigheten av sammentreknninger og tonen i livmormuskulaturen, noe som resulterer i hemming av uteruskontraksjoner. Det ble også påvist at atosiban binder seg til vasopressin-reseptoren, noe som hemmer virkningen av vasopressin. I dyr har ikke atosiban utvist kardiovaskulære effekter.

I human tidlig fødsel, motvirker atosiban ved anbefalt dosering uteruskontraksjoner og induserer inaktiv uterus. Livmoren begynner raskt å slappe av etter at atosiban er gitt, og uteruskontraksjonene blir betydelig redusert i løpet av 10 minutter for så å nå stabil inaktiv uterus (≤ 4 kontraksjoner/time) i 12 timer.

Fase III kliniske studier (CAP-001-studier) omfatter data fra 742 kvinner som ble diagnostisert med for tidlig fødsel ved 23.-33. svangerskapsuke, og som ble randomisert til å få enten atosiban (i henhold til denne merkingen) eller β -agonist (dosetitrert).

Primært endepunkt: den primære effektparameter var andel kvinner som forble uforløste uten behov for alternativ tokolyse innen 7 dager etter behandlingsstart. Dataene viser at 59,6 % (n=201) og 47,7 % (n=163) av atosiban- og β -agonist-behandlede kvinner (p=0,0004), var uforløste og ikke krevde alternativ tokolyse innen 7 dager etter behandlingsstart. De fleste tilfellene av behandlingssvikt i CAP-001 ble forårsaket av dårlig toleranse. Behandlingssvikt som var forårsaket av utilstrekkelig effekt var signifikant (p=0,0003) hyppigere med atosiban (n=48, 14,2%) enn hos kvinner som ble behandlet med β -agonist (n=20, 5,8 %).

I CAP-001-studier var sannsynligheten for å forbli uforløst og ikke kreve alternative tokolytika innen 7 dager etter behandlingsstart den samme for kvinner behandlet med atosiban eller beta-mimetika i gestasjonsalder 24-28 uker. Imidlertid er dette funnet basert på et meget lite utvalg (n=129 pasienter).

Sekundære endepunkter: sekundære effektparametre omfattet andel kvinner som forble uforløste innen 48 timer fra behandlingsstart. Det var ingen forskjell mellom atosiban og beta-mimetika-gruppene med hensyn til denne parameteren.

Gjennomsnittlig (SD) gestasjonsalder ved forløsning var den samme i de to gruppene: henholdsvis 35,6 (3,9) og 35,3 (4,2) uker for atosiban- og β -agonist-gruppene, (p=0,37). Innleggelse på neonatal intensivavdeling (NICU) var lik for begge behandlingsgruppene (ca. 30 %), likedan var lengden på oppholdet og ventilasjonsterapi. Gjennomsnittlig (SD) fødselsvekt var 2491 (813) gram i atosiban-gruppen og 2461 (831) gram i β -agonist-gruppen (p=0,58).

Det var tilsynelatende ingen forskjell i føtalt og maternelt utfall mellom atosiban- og β -agonist-gruppen, men de kliniske studiene var ikke store nok til å utelukke en mulig forskjell.

Av de 361 kvinnene som fikk atosiban-behandling i fase III-studier, fikk 73 minst én gjentatt behandling, åtte fikk minst to gjentatte behandlinger og to fikk tre gjentatte behandlinger (se pkt. 4.4). Ettersom sikkerheten og effekten av atosiban hos kvinner med svangerskapsalder på mindre enn 24 fullgåtte uker ikke er fastslått i kontrollerte randomiserte studier, anbefales det ikke å behandle denne pasientgruppen med atosiban (se pkt. 4.3).

I en placebokontrollert studie var foster-/spedbarnsdødeligheten 5/295 (1,7 %) i placebogruppen og 15/288 (5,2 %) i atosibangruppen, hvorav to fant sted ved fem og åtte måneders alder. Elleve av de 15 dødsfallene i atosibangruppen skjedde i svangerskap med svangerskapslengde på 20 til 24 uker, men pasientfordelingen var ujevn i denne undergruppen (19 kvinner på atosiban, 4 på placebo). For kvinner med svangerskapslengde over 24 uker var det ingen forskjell i dødelighet (1,7 % i placebogruppen og 1,5 % i atosibangruppen).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Hos friske ikke-gravide forsøkspersoner som fikk atosiban-infusjoner (fra 10 til 300 mikrogram/min i løpet av 12 timer), økte steady state plasmakonsentrasjonen proporsjonalt med dosen.

Clearance, distribusjonsvolum og halveringstid ble funnet å være uavhengige av dosen.

Hos kvinner som fikk fødselsveer for tidlig og som fikk atosiban som infusjon (300 mikrogram/min i 6 til 12 timer), ble steady state plasmakonsentrasjoner nådd innen én time etter at infusjonen ble startet (i gjennomsnitt 442 ± 73 ng/ml, rekkevidde 298 til 533 ng/ml).

Etter infusjonen falt plasmakonsentrasjonen hurtig med en innledende (t_α) og terminal (t_β) halveringstid på henholdsvis $0,21 \pm 0,01$ og $1,7 \pm 0,3$ timer. Middelverdi for clearance var $41,8 \pm 8,2$ liter/time. Middelverdien for distribusjonsvolum var $18,3 \pm 6,8$ liter.

Plasmaproteinbindingen av atosiban er på 46 til 48% hos gravide kvinner. Det er ikke kjent om den frie fraksjonen i morens og fosterets rom adskiller seg vesentlig. Atosiban fordeles ikke i de røde blodcellene.

Atosiban passerer placenta. Etter en infusjon på 300 mikrogram/min hos friske gravide kvinner ved termin, var føtalt/materelt atosiban konsentrasjonsforhold 0,12.

To metabolitter ble identifisert i plasma og urin hos forsøkspersoner. Forholdet av hovedmetabolitten M1 (des-(Orn8, Gly-NH2 9)-[Mpa1, D-Tyr (Et)2, Thr4] -oksytocin) og atosiban i plasma var henholdsvis 1,4 og 2,8 etter henholdsvis den andre timen og ved slutten av infusjonen. Det er ikke kjent om M1 akkumuleres i vev. Atosiban finnes kun i små mengder i urinen, og dens urinkonsentrasjon er omtrent 50 ganger lavere enn for M1. Andelen atosiban som elimineres i feces er ikke kjent. Hovedmetabolitten M1 er omtrent ti ganger mindre potent enn atosiban i å hemme oksytocin-induserte uteruskontraksjoner *in vitro*. Metabolitten M1 utskilles i morsmelk (se pkt .4.6).

Det er ingen erfaring med atosiban-behandling hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Nedsatt nyrefunksjon vil sannsynligvis ikke kreve en dosejustering, siden bare en liten grad av atosiban utskilles i urinen. Atosiban bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Det er lite sannsynlig at atosiban hemmer hepatisk cytokrom P450-isoformer hos mennesker (se pkt. 4.5).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen systemiske toksiske effekter ble observert i løpet av de to-ukers intravenøse toksisitetstudiene (på rotter og hunder) ved doser som er ca. 10 ganger høyere enn human terapeutisk dose, og i løpet av de tre måneders toksisitetstudiene hos rotter og hunder (opp til 20 mg/kg/dag s.c.). Den høyeste subkutane dosen med atosiban som ikke medførte noen bivirkninger var omtrent to ganger terapeutisk dose for mennesker.

Det er ikke utført noen studier som omfatter fertilitet og tidlig embryoutvikling.

Reproduksjonstoksisitetstudier, med dosering fra implantasjon opp til sent stadium i svangerskapet, viste ingen effekter på mødre og fostre. Eksponeringen av rottefosteret var omtrent fire ganger den et

menneskefoster får under intravenøse infusjoner hos kvinner. Dyrestudier har vist forventet inhibering av laktasjonen som fra inhiberingen av virkningen av oksytocin.

Atosiban var verken onkogen eller mutagen i *in vitro*- og *in vivo*-tester.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol
Saltsyrekonsentrat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Kjemisk og fysisk stabilitet til det fortynnede produktet er demonstrert i en periode på 72 timer ved 23-27 ° C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre metoden for åpning/tilberedning/fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminasjon, skal produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold brukerens ansvar.

Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klart rørformet hetteglass (type I) med grå bromobutyl gummipropp og forseglet med aluminium flip-off forsegling.

Pakningsstørrelse: 1 x 5 ml hetteglass

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hetteglassene skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrasjon.

Fremstilling av intravenøs infusjonsløsning:

Til intravenøs infusjon, etter bolusdose, skal Atosiban Accord 37,5 mg / 5 ml, konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, fortynnes i en av følgende løsninger:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning
- Ringer-laktatoppløsning
- 50 mg/ml (5 % vekt / volum) glukoseoppløsning.

Trekk 10 ml oppløsning fra en 100 ml infusjonspose og kast den. Erstatt den med 10 ml Atosiban Accord fra to 5 ml hetteglass for å få en konsentrasjon på 75 mg atosiban i 100 ml.

Det rekonstituerte produktet er en klar, fargeløs oppløsning uten partikler.

Støtinfusjonen gis ved å infundere 24 ml/time (dvs. 18 mg/t) av den ovenfor nevnte tilberedte oppløsningen i løpet av en 3 timers periode med forsvarlig medisinsk tilsyn i en obstetrisk enhet. Etter tre timer reduseres infusjonshastigheten til 8 ml/time.

Klargjør nye 100 ml poser på samme måte som beskrevet for å la infusjonen fortsette. Dersom man bruker en infusjonspose med et annet volum, skal det gjøres en omregning for preparatet.

For å oppnå nøyaktig dosering, anbefales det å bruke en kontrollert infusjonsanordning for å justere strømningshastigheten i dråper/min. En intravenøs dråpeteller kan gi en rekke praktiske infusjonshastigheter innenfor de anbefalte dosene for Atosiban Accord.

Hvis andre legemidler må gis intravenøst samtidig, kan den intravenøse kanylen deles, eller et annet sted for intravenøs administrasjon anvendes. Dette muliggjør fortsatt uavhengig kontroll av infusjonshastigheten.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MT nr: 14-10199

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

18.08.2015 / 22.07.2020

10. OPPDATERINGSDATO

12.05.2022