

1. LEGEMIDLETS NAVN

Atosiban Accord 6,75 mg/0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En ferdigfylt sprøyte med 0,9 ml oppløsning inneholder 6,75 mg atosiban (som acetat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDLEFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

Klar, fargeløs oppløsning uten partikler. pH i området ca. 4,0 til 5,0 og osmolalitet i området ca. 290 til 340 mOsmol/l.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Atosiban Accord er indisert for å utsette truende prematur fødsel hos gravide voksne kvinner med:

- regelmessige uteruskontraksjoner med minst 30 sekunders varighet og en hyppighet på ≥ 4 per 30 minutter
- cervikal dilatasjon på 1 til 3 cm (0–3 hos nullipara) og en utflating på $\geq 50\%$
- en gestasjonsalder fra 24 til 33 fullgåtte uker
- en normal føtal hjerterefrekvens

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling med Atosiban Accord bør initieres og vedlikeholdes av en lege som har erfaring med behandling av truende prematur fødsel.

Atosiban Accord gis intravenøst i tre påfølgende trinn: En innledende bolusdose (6,75 mg) med Atosiban Accord 6,75 mg/0,9 ml injeksjonsvæske, oppløsning, som umiddelbart etterfølges av en kontinuerlig høydoseinfusjon (belastningsinfusjon à 300 mikrogram/min) med Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, over tre timer, etterfulgt av en lavere dose Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, (påfølgende infusjon à 100 mikrogram/min) i opp til 45 timer. Behandlingsvarigheten bør ikke overstige 48 timer. Den totale dosen som gis i løpet av fullt behandlingsforløp med Atosiban Accord, bør ikke overstige 330,75 mg atosiban.

Intravenøs behandling med den innledende bolusinjeksjonen skal påbegynnes så raskt som mulig etter at diagnosen truende prematur fødsel er stilt. Etter at bolusdosen er injisert fortsetter man med infusjon (se preparatomtale for Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning). Dersom uteruskontraksjonene vedvarer under Atosiban Accord-behandlingen, bør alternativ behandling vurderes.

Tabellen under viser dosering for bolusinjeksjon og etterfølgende infusjoner:

Trinn	Behandlingsregime	Infusjonshastighet	Atosibandose
-------	-------------------	--------------------	--------------

1	0,9 ml intravenøs bolusinjeksjon over 1 minutt	Ikke relevant	6,75 mg
2	Intravenøs belastningsinfusjon over 3 timer	24 ml/time (300 µg/min)	54 mg
3	Påfølgende intravenøs infusjon i opptil 45 timer	8 ml/time (100 µg/min)	Opptil 270 mg

Gjentatt behandling

Dersom gjentatt behandling med atosiban er nødvendig, bør den innledes med en bolusinjeksjon av Atosiban Accord 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

Det finnes ingen erfaring med atosibanbehandling hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Da kun en mindre mengde atosiban utskilles i urin er det lite trolig at nedsatt nyrefunksjon krever dosejustering. Atosiban bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Atosiban Accord hos gravide kvinner under 18 år er ikke fastlagt. Det finnes ikke tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

For instruksjoner vedrørende istandgjøring av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Atosiban Accord skal ikke brukes ved følgende tilstander:

- Før 24 eller etter 33 fullgatte svangerskapsuker
- Prematur membranruptur > 30 svangerskapsuker
- Unormal føtal hjerterefrekuensi
- Ante partum-blødninger fra uterus, som krever øyeblikkelig forløsning
- Eklampsi og alvorlig preeklampsi, som krever forløsning
- Intrauterin fosterdød
- Mistanke om intrauterin infeksjon
- Placenta praevia
- Abruptio placentae
- Andre tilstander hos mor eller foster hvor fortsettelse av graviditet er risikofylt
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet i pkt. 6.1

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Når atosiban brukes til pasienter hvor prematur membranruptur ikke kan utelukkes, bør fordelene ved å forsinke forløsningen veies mot potensiell risiko for korioamnionitt.

Det finnes ingen erfaring med atosibanbehandling hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Da kun en mindre mengde atosiban utskilles i urin er det lite trolig at nedsatt nyrefunksjon krever dosejustering. Atosiban bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Det foreligger kun begrenset klinisk erfaring ved bruk av atosiban ved flerlingesvangerskap eller mellom 24. og 27. svangerskapsuke, på grunn av lite antall behandlede pasienter. Fordelen av atosiban i disse undergrupper er derfor uvisst.

Det er mulig å gjenta behandlingen med Atosiban Accord, men klinisk erfaring med flere gjentatte behandlinger (opptil tre ekstra behandlinger) er begrenset (se pkt. 4.2).

Ved intrauterin vekstretardasjon avhenger beslutningen om å fortsette eller gjeninnlede Atosiban Accord-administreringen av en vurdering av fosterets modenhet.

Monitorering av uteruskontraksjoner og føtal hjerterefrekvens bør overveies under administrering av atosiban og ved vedvarende uteruskontraksjoner.

Ettersom atosiban er en oksytocinantagonist kan forbindelsen teoretisk bidra til uterusrelaksering og post partum-blødninger. Blodtapet bør derfor overvåkes etter forløsning. Det er imidlertid ikke observert utilstrekkelig uterusammentrekning post partum under kliniske studier.

Flerlingesvangenskap og legemidler med tokolytisk aktivitet, som kalsiumkanalblokkere og betamimetika er assosiert med økt risiko for lungeødem. Av den grunn bør atosiban brukes med forsiktighet ved flerlingesvangenskap og/eller ved samtidig bruk av andre legemidler med tokolytisk aktivitet (se pkt. 4.8).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Da in vitro-studier har vist at atosiban verken er substrat for cytokrom P450-systemet eller hemmer legemiddelmetaboliserende cytokrom P450-enzym, er det lite sannsynlig at atosiban deltar i cytokrom P450-medierte legemiddelinteraksjoner.

Det har blitt gjennomført interaksjonsstudier med betametason og labetolol hos friske, frivillige kvinner. Det ble ikke funnet klinisk relevante interaksjoner mellom atosiban og betametason eller labetolol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Atosiban bør kun brukes når truende prematur fødsel er blitt diagnostisert mellom 24 og 33 fullgatte svangerskapsuker.

Amming

Da frisettingen av oksytocin under amming kan forsterke uteruskontraksjoner og motvirke effekten av tokolysen, bør kvinner som under graviditeten allerede ammer et tidligere barn, avbryte ammingen under behandling med Atosiban Accord. Det er ikke observert innvirkning på amming under kliniske studier med atosiban. Det er vist at små mengder atosiban passerer fra plasma til brystmelk hos ammende kvinner.

Fertilitet

Embryoføtal toksisitetstudier har ikke vist toksisk effekt av atosiban. Det har ikke vært utført studier med henblikk på 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

I kliniske studier med atosiban ble mulige bivirkninger beskrevet for moren ved bruk av atosiban. I alt 48 % av pasientene som ble behandlet med atosiban, opplevde bivirkninger i løpet av de kliniske studiene. De observerte bivirkningene var generelt milde. Den vanligste rapporterte bivirkningen hos moren er kvalme (14 %).

Kliniske studier viste ingen spesifikke bivirkninger av atosiban hos den nyfødte. Bivirkningene hos spedbarna var i området for normal variasjon og var sammenlignbare med forekomstene i både placebo- og betamimetikagruppene.

Frekvensen av bivirkningene listet nedenfor er definert i henhold til følgende konvensjon: 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 $< 1/1000$). Innen hver frekvensgruppe listes bivirkningene etter avtagende alvorlighetsgrad.

MedDRA systemorganklasse (SOC)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet				Allergisk reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyperglykemi		
Psykiatriske lidelser			Insomni	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, svimmelhet		
Hjertesykdommer		Takykardi		
Karsykdommer		Hypotensjon, hetetokter		
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast		
Hud- og underhudssykdommer			Pruritis, utslett	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				Uterine blødninger, uterin atoni
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Reaksjoner på injeksjonsstedet	Feber	

Erfaring etter markedsføring

Respirasjonshendelser som dyspné og lungeødem, spesielt i forbindelse med samtidig administrering av andre legemidler med tokolytisk aktivitet, som kalsiumkanalblokkere eller betamimetika, og/eller hos kvinner med flerlingesvangenskap, 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 meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er rapportert få tilfeller av overdosering med atosiban. De oppsto uten spesifikke tegn eller symptomer. Det er ingen kjent spesifikk behandling i tilfeller med en overdosering.

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 til humant oksytocin på reseptornivå. I forsøk på rotter og marsvin ble det vist at atosiban bindes til oksytocinreseptorer, hvilket nedsetter kontraksjonshyppigheten og uterusmuskulaturens tonus og resulterer i hemming av uteruskontraksjoner. Det ble dessuten vist at atosiban bindes til vasopressinreseptorer, slik at effekten av vasopressin hemmes. Atosiban viste ingen kardiovaskulære virkninger hos dyr.

Ved truende prematur fødsel hos mennesker hemmer atosiban uteruskontraksjoner og induserer en inaktiv uterus ved anbefalt dose. Relaksering av uterus inntreffer hurtig etter injeksjon av atosiban, og uteruskontraksjonene reduseres signifikant innen 10 minutter, slik at en stabil inaktiv uterus (≤ 4 kontraksjoner/time) oppnås i 12 timer.

Kliniske fase III-studier (CAP-001-studier) omfatter data fra 742 kvinner som fikk stilt diagnosen truende prematur fødsel ved 23.–33. svangerskapsuke, og ble randomisert til å motta enten atosiban (i henhold til doseringsanvisningene) eller β -agonist (dosetitrert).

Primært endepunkt: Primær effektparameter var andel kvinner som forble uforløste uten behov for alternativ tokolyse innen syv dager fra behandlingsstart. Data viste at henholdsvis 59,6 % (n=201) og 47,7 % (n=163) av atosiban- og β -agonistbehandlede kvinner (p=0,0004) var uforløste og ikke hadde behov for alternativ tokolyse innen syv dager fra behandlingsstart. De fleste tilfellene av terapisivikt i CAP-001-studiene var grunnet dårlig toleranse. Terapisivikt forårsaket av utilstrekkelig effekt var signifikant (p=0,0003) hyppigere med atosiban (n=48, 14,2 %) enn hos β -agonistbehandlede kvinner (n=20, 5,8 %). I CAP-001-studiene var sannsynligheten for å forbli uforløst og ikke ha behov for alternativ tokolyse innen syv dager fra behandlingsstart den samme for atosiban- som for betamimetikabehandlede kvinner i 24.–28. svangerskapsuke. Dette resultatet er imidlertid basert på et meget lite prøvegrunnlag (n=129 pasienter).

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

Gjennomsnittlig (SD) antall svangerskapsuker ved forløsningen var det samme i de to gruppene: 35,6 (3,9) og 35,3 (4,2) uker for henholdsvis atosiban- og β -agonistgruppen (p=0,37). Hospitalisering på neonatal intensivavdeling var den samme for de to behandlingsgruppene (ca. 30 %). Det var også varigheten av oppholdet og ventilasjonsbehandlingen. Gjennomsnittlig (SD) fødselsvekt var 2491 (813) gram i atosibangruppen og 2461 (831) gram i β -agonistgruppen (p=0,58).

Det var ingen umiddelbar forskjell mellom atosiban- og β -agonistgruppen med hensyn til utfall for mor og foster, men de kliniske studiene hadde ikke statistisk tyngde nok til å utelukke en mulig forskjell.

Av de 361 kvinnene som mottok atosibanbehandling i løpet av fase III-studiene, mottok 73 minst én gjentatt behandling, åtte mottok minst to gjentatte behandlinger og to mottok tre gjentatte behandlinger (se pkt. 4.4).

Da sikkerhet og effekt av atosiban hos kvinner med gestasjonsalder under 24 fullgåtte uker ikke er dokumentert i kontrollerte randomiserte studier, anbefales det ikke at denne pasientgruppen behandles med atosiban (se pkt. 4.3).

I en placebokontrollert studie døde fem av 295 (1,7 %) fostre/nyfødte i placebogruppen og 15 av 288 (5,2 %) i atosibangruppen, hvorav to ved henholdsvis fem og åtte måneders alder. Elleve av de 15 dødsfallene i atosibangruppen forekom i graviditeter med gestasjonsalder på 20 til 24 uker, men pasientfordelingen i denne subgruppen var ujevn (19 kvinner på atosiban og fire på placebo). For

kvinner med gestasjonsalder over 24 uker var det ingen forskjell i mortalitetsraten (1,7 % i placebogruppen og 1,5 % i atosibangruppen).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Hos friske, ikke-gravide personer som mottok atosibaninfusjoner (10–300 mikrogram/min over 12 timer) økte ”steady state”-plasmakonsentrasjonen proporsjonalt med dosen.

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

Absorpsjon

Hos kvinner i truende prematur fødsel som mottok atosiban som infusjon (300 mikrogram/min i 6 til 12 timer), ble ”steady state”-plasmakonsentrasjon oppnådd innen én time etter innledningen av infusjonen (gjennomsnittsverdi 442 ± 73 ng/ml, fra 298 til 533 ng/ml).

Etter avsluttet infusjon falt plasmakonsentrasjonen hurtig, med innledende (t_{α}) og terminal (t_{β}) halveringstid på henholdsvis $0,21 \pm 0,01$ og $1,7 \pm 0,3$ timer. Gjennomsnittsverdi for clearance var $41,8 \pm 8,2$ liter/time.

Distribusjon

Gjennomsnittsverdi for distribusjonsvolumet var $18,3 \pm 6,8$ liter.

Plasmaproteinbindingen av atosiban hos gravide kvinner er 46–48 %. Det er ikke kjent om det foreligger betydelig forskjell mellom frie fraksjoner hos mor og foster. Atosiban fordeles ikke til røde blodceller.

Atosiban passerer placent. Etter en infusjon på 300 mikrogram/min hos friske, gravide kvinner ved fullgått svangerskap, var føtal/maternal-konsentrasjonsforhold av atosiban 0,12.

Biotransformasjon

To metabolitter ble identifisert i plasma og urin hos forsøkspersoner. Forholdene mellom konsentrasjonen av hovedmetabolitten M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH₂⁹)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr³-oksytocin]) og atosiban i plasma var 1,4 og 2,8 ved henholdsvis andre time og infusjonens avslutning. Det er ukjent om M1 akkumuleres i vev.

Eliminasjon

Atosiban finnes kun i små mengder i urin. Urinkonsentrasjonen er ca. 50 ganger lavere enn konsentrasjonen av M1. Mengden av atosiban som utskilles i fæces er ukjent. Hovedmetabolitten M1 er omtrent ti ganger mindre potent enn atosiban med hensyn på å hemme oksytocininduserte uteruskontraksjoner in vitro. Metabolitten M1 utskilles i melk (se pkt. 4.6).

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Det finnes ingen erfaring med atosibanbehandling hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Da kun en mindre mengde atosiban utskilles i urin er det lite trolig at nedsatt nyrefunksjon krever dosejustering. Atosiban bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke observert systemiske, toksiske effekter, verken i løpet av to ukers intravenøse toksisitetsstudier (på rotter og hunder) med doser ca. 10 ganger høyere enn den terapeutiske dosen for menneske, eller i løpet av tre måneders toksisitetsstudier på rotter og hunder (opp til 20 mg/kg/dag

subkutant). Den høyeste subkutane atosibandosen som ikke fremkalte noen bivirkninger, var omtrent to ganger høyere enn terapeutisk dose for menneske.

Det har ikke vært utført studier med henblikk på fertilitet og tidlig embryoutvikling. Reproduksjonstoksikologiske studier med dosering fra implantasjon fram til siste del av svangerskapet, viste ingen effekter på mor eller foster. Rottefoster ble utsatt for en eksponering som var omtrent fire ganger høyere enn hva menneskefoster mottar under intravenøs infusjon til kvinner. Dyrestudier har vist hemming av laktasjonen som forventet, ut fra oksytocinets hemmende virkning.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol
Saltsyre 1M
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

Én ferdigfylt sprøyte inneholder 0,9 ml oppløsning, tilsvarende 6,75 mg atosiban.
Ferdigfylte sprøyter i fargeløst glass (type I) med 2,25 ml kapasitet med spissheite. Stempelpropper av bromorobutylgummi og polypropylenstenger innsatt i proppen for å danne sprøytetempelet.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke bruk dette legemidlet hvis du oppdager partikler og misfarging før bruk.

Kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11665

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20.09.2018

Dato for siste fornyelse: 06.06.2023

10. OPPDATERINGSDATO

26.06.2023