

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Atosiban EVER Pharma 75 mg/10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska med 10 ml koncentrat innehåller 75 mg atosiban (som acetat).

Varje ml koncentrat innehåller 7,5 mg atosiban.

Efter spädning är koncentrationen av atosiban 0,75 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar, färglös lösning utan partiklar.

pH: 4,0–5,0

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Atosiban Ever Pharma används för att fördröja hotande för tidig 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 Ever Pharma ska initieras och fullföljas av läkare med erfarenhet från behandling av för tidigt värkarbete.

Atosiban Ever Pharma administreras intravenöst i tre på varandra följande steg: en initial bolusdos (6,75 mg), med Atosiban Ever Pharma 6,75 mg/0,9 ml injektionsvätska omedelbart följd av en kontinuerlig högdosinfusion (300 mikrogram/min) av Atosiban Ever Pharma 75 mg/10 ml koncentrat till infusionsvätska under tre timmar, följd av en lägre dos av Atosiban Ever Pharma 75 mg/10 ml koncentrat till infusionsvätska (efterföljande infusion 100 mikrogram/min) upp till 45 timmar. Behandlingstiden bör inte överstiga 48 timmar. Den totala dosen som ges under en hel behandling med Atosiban Ever Pharma bör helst inte överstiga 330,75 mg atosiban.

Intravenös behandling med den initiala bolusinjektionen av Atosiban Ever Pharma 6,75 mg/0,9 ml injektionsvätska (se produktresumén för denna produkt) ska inledas snarast möjligt efter det att för tidiga värkar diagnostiserats. När bolusdosen väl har injicerats inleds infusionen. Vid ihållande uteruskontraktioner under behandlingen med Atosiban Ever Pharma ska alternativ behandling övervägas.

Följande tabell visar hela doseringen av bolusinjektionen följd av infusionen:

Steg	Dosering	Infusionshastighet	Atosibandos
1	0,9 ml intravenös bolusinjektion given under 1 minut	Ej relevant	6,75 mg
2	3 timmars intravenös högdosinfusion	24 ml/timme (300 mikrog/min)	54 mg
3	Upp till 45 timmars efterföljande intravenös infusion	8 ml/timme (100 mikrog/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 Ever Pharma 6,75 mg/0,9 ml injektionsvätska och följas av en infusion av Atosiban Ever Pharma 75 mg/10 ml koncentrat till infusionsvätska.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Erfarenhet saknas med 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 Ever Pharma för 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 Ever Pharma ska inte användas vid följande tillstånd:

- kortare graviditetslängd än 24 eller fler än 33 fullgångna veckor
- prematur hinnbristning >30 graviditetsveckor
- onormal hjärtfrekvens hos fostret
- antepartumblödningar 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 på patienter hos vilka prematur hinnbristning inte kan uteslutas ska fördelarna med att försena förlossningen vägas mot den potentiella risken för korioamnionit.

Erfarenhet saknas med 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 flerbördsgraviditet 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 undergrupper är därför osäkra. Det är möjligt att ge upprepade behandlingar med Atosiban Ever Pharma. 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 Ever Pharma 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.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Atosiban ska endast användas när prematura värkar har diagnostiserats mellan 24 och 33 fullgångna graviditetsveckor. Om kvinnan ammar ett tidigare barn under graviditeten ska amningen upphöra under behandlingen med Atosiban Ever Pharma 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 bröstmjölk.

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 lindriga. 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 placebogruppen och i grupper där betamimetika använts.

Frekvensen av biverkningar som anges 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		Hypotoni, 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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Få fall av överdosering med atosiban har rapporterats. De skedde utan några specifika tecken eller symtom. 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 Ever Pharma 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 livmodersammandragningarna. Atosiban visade

sig även bindas till vasopressinreceptorn och hämmade följaktligen effekten av vasopressin. Hos djur uppvisade 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 livmodersammandragningarna reduceras väsentligt inom 10 minuter så att en stabil inaktivitet i uterus uppnås (≤ 4 sammandragningar/timme) under 12 timmar.

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

Primärt resultatmått: primär 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 ($p=0,0003$) mera frekventa hos kvinnor som behandlades med atosiban (n=48, 14,2 %) än hos kvinnor som behandlades med β -agonist (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 betamimetikabehandlade kvinnor med en graviditetslängd på 24–28 veckor. Dessa fynd baseras emellertid på en mycket liten population (n=129 patienter).

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

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

Behandlingsresultatet hos foster och moder skilde sig påtagligt inte åt mellan atosiban- och β -agonistgruppen men de kliniska studierna hade inte tillräcklig styrka för att utesluta en möjlig skillnad.

Av de 361 kvinnor som fick behandling med atosiban i fas III-studierna fick 73 minst en upprepade behandling, 8 fick minst 2 upprepade behandlingar och 2 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 placebogruppen 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 placebogruppen). Hos kvinnor med graviditetslängd längre än 24 kompletta veckor fanns ingen skillnad i foster-/spädbarnsdödlighet (1,7 % i placebogruppen och 1,5 % i atosibangruppen).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

Hos kvinnor med prematura värkar vilka erhöill atosiban som infusion (300 mikrogram/min under 6 till 12 timmar) uppnåddes jämviktskoncentrationer 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_α) och halveringstid i elimineringsfas (t_β) på $0,21 \pm 0,01$ respektive $1,7 \pm 0,3$ timmar. Medelvärdet för clearance var $41,8 \pm 8,2$ liter/timme. 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.

Två metaboliter identifierades i plasma och urin från människa. Förhållandet mellan koncentrationen av huvudmetaboliten M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH₂9)-[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 vävnader. Atosiban återfinns endast i små mängder i urin. Dess koncentration i urin är ungefär 50 gånger mindre 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 oxytocininducerade uteruskontraktioner *in vitro*. Metaboliten M1 utsöndras i mjölk (se avsnitt 4.6).

Erfarenhet saknas med 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 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 hundar) vid doser ungefär 10 gånger högre än den terapeutiska dosen för människa eller under tremånadersstudien avseende toxicitet hos råttor och hundar (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 onkogent eller mutagent i *in vitro*- och *in vivo*-tester.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol

Saltsyra 1M (för justering av pH)

Natriumhydroxid (för justering av pH)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 48 timmar vid rumstemperatur med och utan ljusskydd och förvaring i kylskåp. Ur mikrobiologisk synvinkel skall produkten användas omedelbart. Om användning inte sker omedelbart, är förvaringstiden och omständigheterna före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C, såvida spädning inte har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En injektionsflaska med koncentrat till infusionsvätska innehåller 10 ml lösning motsvarande 75 mg atosiban.

Injektionsflaskor av färglöst glas (10 ml, typ I) förslutna med en grå propp av bromobutylgummi (typ I) samt polypropylen- och aluminiumförsegling med avrivningsflik.

Förpackningen innehåller en injektionsflaska med 10 ml lösning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektionsflaskorna ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering.

Iordningställande av den intravenösa infusionslösningen:

För intravenös infusion efter bolusdosen ska atosiban 75 mg/10 ml koncentrat till infusionsvätska spädas i någon av följande lösningar:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion
- Ringer-laktatlösning
- 5 % glukoslösning.

Dra upp 10 ml lösning från en 100 ml-infusionspåse och kasta sedan. Ersätt med 10 ml atosiban 75 mg/10 ml koncentrat till infusionsvätska från en 10 ml-injektionsflaska så att en koncentration av 75 mg atosiban i 100 ml erhålls.

Den iordningställda lösningen är en klar och färglös lösning utan partiklar.

Högdosinfusionen ges genom infusion av 24 ml/timme (dvs. 18 mg/timme) av ovan iordningställda lösning under en 3-timmarsperiod under adekvat medicinsk kontroll på en förlossningsavdelning. Efter tre timmar reduceras infusionshastigheten till 8 ml/timme.

Ställ i ordning nya 100 ml påsar så som beskrivs ovan så att infusionen kan fortsätta kontinuerligt.

Om en infusionspåse med annan volym används ska en proportionell beräkning göras före iordningställandet.

För att erhålla korrekt dosering rekommenderas en anordning för kontrollerad infusion för att justera flödes hastigheten i droppar/minut. En intravenös mikrodroppkammare kan ge lämpliga infusionshastigheter inom de rekommenderade doseringsnivåerna för atosiban.

Om andra läkemedel måste ges intravenöst samtidigt kan den intravenösa ingången delas eller annat ställe användas för intravenös administrering. Detta möjliggör kontinuerlig oberoende kontroll av infusionshastigheten.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

53366

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-12-16
Datum för förnyat godkännande: 2021-09-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-10