

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atosiban EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 0,9 ml liuosta sisältävä injektio-pullo sisältää 6,75 mg atosibaania (asetaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektio).

Kirkas, väritön liuos, jossa ei ole hiukkasia.

pH: 4,0–5,0

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Atosiban EVER Pharma on tarkoitettu uhkaavan ennenaikaisen synnytyksen lykkäämiseen raskaana oleville aikuisille naisille, 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 ≥ 50 %
- sikiön ikä on 24–33 täyttä viikkoa
- sikiön syke on normaali.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Atosiban EVER Pharma -valmistetta annetaan laskimonsisäisesti kolmena peräkkäisenä jaksona: aluksi antamalla bolusannos (6,75 mg) Atosiban EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml injektionestettä, heti sen jälkeen suuriannoksinen jatkuva infuusio (kyllästysinfuusio 300 mikrog/min) Atosiban EVER Pharma 37,5 mg/5 ml (75 mg/10 ml) infuusiokonsentraattia kolmen tunnin aikana, ja sen jälkeen pienempi annos (jatkoinfuusio 100 mikrog/min) Atosiban EVER Pharma 37,5 mg/5 ml (75 mg/10 ml) infuusiokonsentraattia aina 45 tuntiin saakka. Hoidon kesto ei saa ylittää 48 tuntia. Koko Atosiban EVER Pharma -hoitajakson aikana annettu vaikuttavan aineen 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 EVER Pharma 37,5 mg/5 ml infuusiokonsentraatille tai Atosiban EVER

Pharma 75 mg/10 ml infuusiokonsentraatille). Mikäli kohdun supistukset jatkuvat Atosiban EVER Pharma -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 bolusinjektio laskimoon annettuna 1 minuutin aikana	Ei oleellinen	6,75 mg
2	3 tunnin laskimoon annetun kyllästysinfuusion ajan	24 ml/h (300 mikrog/min)	54 mg
3	Jatkoinfuusio laskimoon 45 tuntiin saakka	8 ml/h (100 mikrog/min)	270 mg saakka

Uusintahoito:

Myös mahdollisesti tarvittava uusintahoito atosibaanilla tulee aloittaa bolusinjektioilla Atosiban EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml -injektioestettä, jonka jälkeen jatketaan infuusiohoitoa Atosiban EVER Pharma 37,5 mg/5 ml (75 mg/10 ml) infuusiokonsentraatilla.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Atosibaanin käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta. Heikentynyt munuaisten toiminta ei todennäköisesti annoksen korjaamiseen, koska vain pieni osa atosibaanista erittyy virtsaan. Heikentyneestä maksan toiminnasta kärsivien potilaiden tulee käyttää atosibaania varoen.

Pediatriiset potilaat

Atosiban EVER Pharma -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten raskaana olevien naisten hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Atosiban EVER Pharma -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, jotka vaativat synnytystä
- sikiö kuollut kohtuun
- kohdunsisäisen infektion epäily
- eteisistukka
- istukan irtoaminen
- muut äidin tai sikiön tilat, joissa raskauden jatkaminen on vaarallista
- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kun atosibaania käytetään potilaille, joilla saattaa olla ennenaikainen sikiökalvojen repeytymisen vaara, synnytyksen viivästyttämisen etuja on harkittava mahdollisen korionamnioniitin riskin valossa.

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 kärsiville potilaille (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. Näiden ryhmien atosibaanihoidosta saama hyöty on siten epävarmaa.

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

Jos sikiön kasvu on hidastunut, päätös Atosiban EVER Pharma -hoidon jatkamisesta tai uudelleenaloittamisesta 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 antagonistina, 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.

Terveille vapaaehtoisille naisille on tehty interaktiotutkimuksia labetalolilla ja beetametasonilla. Kliinisesti merkittävää interaktiota ei todettu atosibaanin ja beetametasonin tai labetalolin välillä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Atosibaania saa käyttää vain silloin, kun ennenaikaiset kohdun supistukset todetaan raskauden keston ollessa 24–33 täyttä viikkoa. Jos nainen imettää vanhempaa lastaan raskaana ollessaan, tulisi imetys keskeyttää Atosiban EVER Pharma -valmisteen käytön ajaksi. Imetyksen aikaansaama oksitosiinin erityys 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.

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 vaikutukset olivat yleensä lieviä. Yleisimmin raportoitu haittavaikutus äideillä on pahoinvointi (14 %).

Kliinisissä tutkimuksissa vastasyntyneillä ei havaittu erityisiä atosibaanin aiheuttamia haittavaikutuksia. Vastasyntyneillä haittatahtumat 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- elinjärjestelmäluokka (SOC)	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 kudus			Kutina, ihottuma	
Sukupuolielimet ja rinnat				Kohdun verenvuoto, kohdun atonia
Yleisoireet ja 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 ovat olleet naiset, joilla on monisikiöraskaus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon 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

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 EVER Pharma sisältää atosibaania (INN), synteettistä peptidiä ($[Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4, Orn^8]$ -okstosiini), joka on ihmisen oksitosiinin kilpaileva antagonistireseptoritasolla. Rotilla ja marsuilla atosibaanin osoitettiin sitoutuvan oksitosiinireseptoreihin vähentäen kohtulihaksen supistustiheyttä ja lihastonusta ja estävän siten kohdun supistelua. Atosibaanin osoitettiin sitoutuvan myös vasopressiiniinreseptoriin estäen siten vasopressiinin vaikutusta. Eläimillä atosibaanilla ei ollut kardiovaskulaarisia vaikutuksia.

Ihmisellä atosibaani estää suosituksenmukaisella 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).

Primaarinen päätetapahtuma: primaarinen päätetapahtuma oli niiden naisten osuus, jotka eivät synnyttäneet eivätkä tarvinneet vaihtoehtoista tokolyysiä 7 vuorokauden kuluessa hoidon aloituksesta. Tiedot osoittavat, että atosibaanihoitoa saaneista naisista 59,6 % ($n=201$) ja β -agonistihoidon saaneista naisista 47,7 % ($n=163$) ($p=0,0004$) ei synnyttänyt eikä tarvinnut muuta tokolyysiä 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 -agonistihoidon saaneiden naisten ryhmässä ($n=20$, 5,8 %).

CAP-001-tutkimuksissa todennäköisyys, että synnytys lykkäytyi eikä muuta tokolyyttiä 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 päätetapahtumat: Sekundaarisiin tehokkuusparametreihin kuului niiden naisten osuus, joilla synnytys oli lykkäätynyt 48 tunnin jälkeen hoidon aloittamisesta. Eroa atosibaani- ja beetamimeettiryhmän välillä ei ollut tämän parametrin osalta.

Sikiöään keskiarvo (SD) synnytyshetkellä 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 atosibaani-hoitoa faasi III:n tutkimuksissa, 73 sai vähintään yhden uusintahoidon, 8 sai vähintään kaksi uusintahoitoa ja 2 sai kolme uusintahoitoa (ks. kohta 4.4).

Koska atosibaanin turvallisuutta ja tehokkuutta alle 24 täyttä viikkoa kestäneissä raskauksissa ei ole selvitetty kontrolloiduissa, satunnaistetuissa tutkimuksissa, atosibaanihoitoa ei 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 suurenevät suhteessa annokseen.

Puhdistuman, jakautumistilavuuden ja puoliintumisajan todettiin olevan annoksesta riippumattomia.

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_{α}) puoliintumisajan ollessa $0,21 \pm 0,01$ ja loppuvaiheen puoliintumisajan (t_{β}) $1,7 \pm 0,3$ tuntia. Puhdistuma oli keskimäärin $41,8 \pm 8,2$ litraa/h. Jakaantumistilavuus oli keskimäärin $18,3 \pm 6,8$ litraa.

Atosibaani sitoutuu plasman proteiineihin raskaana olevilla naisilla 46–48-prosenttisesti. Ei tiedetä, eroavatko äidin ja sikiön vapaa fraktio toisistaan tuntuvasti. Atosibaania ei jakaannu punasoluihin.

Atosibaani läpäisee istukan. Kun terveille naisille, joiden raskaus oli täysiaikainen, annettiin 300 mikrog/min infuusiona, sikiön/äidin atosibaanipitoisuussuhde infuusion jälkeen oli 0,12. Ihmisellä plasmassa ja virtsassa tunnistettiin kaksi metaboliittia. Päämetaboliitti M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH₂⁹)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-oksiteosiini) suhde plasman atosibaanipitoisuuksiin oli 1,4 toisen tunnin kohdalla ja 2,8 infuusion lopussa. Ei tiedetä, kumuloituuko M1 kudoksiin. Virtsasta atosibaania on todettu vain vähän; sen pitoisuuden todettiin olevan ainakin 50 kertaa pienempi M1:n pitoisuuteen verrattuna. Atosibaanin poistumisesta ulosteeseen ei ole tietoa. Päämetaboliitti M1 estää oksiteosiinin indusoimia kohdun supistuksia *in vitro* noin 10 kertaa heikommin kuin atosibaani. Metaboliitti M1 erittyy ihmisen rintamaitoon (ks. kohta 4.6).

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 kärsiville potilaille (ks. kohdat 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 terapeuttiseen 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 terapeuttinen annos ihmistä hoidettaessa.

Tutkimuksia koskien fertiilitettä ja alkionkehityksen varhaisvaihetta ei ole tehty. Lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa annostus 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 onkogeeninen eikä mutageeninen *in vitro* tai *in vivo*.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Suolahappo 1M (pH-arvon säätöön)
Natriumhydroksidi (pH-arvon säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Valmiste on käytettävä välittömästi injektiopullon avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Yksi injektiopullo sisältää 0,9 ml injektionestettä, joka vastaa 6,75 mg:aa atosibaania.

Väritön lasinen injektiopullo (2 ml, tyyppin I lasia), jossa harmaa päällystämätön bromobutyylimininen suljin (tyyppi I) sekä polypropeenista ja alumiinista valmistettu repäisykorkki.

Pakkauksessa on yksi 0,9 ml liuosta sisältävä injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektiopullot on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen valmisteen antamista.

Alkuvaiheen laskimonsisäisen injektion valmistus:

Ota ruiskuun 0,9 ml injektionestettä Atosiban EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml -injektiopullosta, jonka merkitty tilavuus on 0,9 ml, ja anna se laskimoon hitaasti minuutin kestävässä bolusannoksena asianmukaisessa lääkärin valvonnassa synnytysosastolla. Atosiban EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml -injektioneste tulee antaa välittömästi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33606

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.06.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.4.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Atosiban EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska 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 (injektionsvätska).

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 37,5 mg/5 ml (75 mg/10 ml) koncentrat till infusionsvätska under tre timmar, följd av en lägre dos av Atosiban EVER Pharma 37,5 mg/5 ml (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 ska inledas snarast möjligt efter det att för tidiga värkar diagnostiserats. När bolusdosen väl har injicerats inleds infusionen (se produktresumén för Atosiban EVER Pharma 37,5 mg/5 ml, koncentrat till infusionsvätska eller Atosiban EVER Pharma 75 mg/10 ml, koncentrat till infusionsvätska). 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 37,5 mg/5 ml (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.

Administreringssätt

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 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 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.

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 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			Sömlöshet	
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 flerbördsgravitet, 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 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 ($[Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4, Orn^8]$ -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 upprepad 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 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.

Hos kvinnor med prematura värkar vilka erhöll 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 onkogen eller mutagen 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.

6.3 Hållbarhet

2 år.

När injektionsflaskan en gång punkterats måste produkten användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En injektionsflaska med injektionsvätska innehåller 0,9 ml lösning motsvarande 6,75 mg atosiban.

Injektionsflaskor av färglöst glas (2 ml, typ I) förslutna med en grå propp av bromobutylgummi (typ I) samt polypropen- och aluminiumförsegling med avrivningsflik.

Förpackningen innehåller en injektionsflaska med 0,9 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 initiala intravenösa injektionen:

Dra upp 0,9 ml från en injektionsflaska märkt med 0,9 ml Atosiban EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml injektionsvätska. Administrera långsamt som intravenös bolusdos under en minut och under adekvat medicinsk kontroll på en förlossningsavdelning. Atosiban EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml injektionsvätska ska användas omedelbart.

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

33606

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.06.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

3.4.2020