

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 37,5 mg atosibaania (asetaattina).  
Yksi millilitra liuosta sisältää 7,5 mg atosibaania.

Kun valmiste on laimennettu, atosibaanipitoisuus on 0,75 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas, väritön liuos, jossa ei ole hiukkasia. Liuoksen pH on noin 4,0–5,0 ja osmolaarisuus noin 285–335 mOsm/l.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Atosiban accord 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  $\geq 4$  supistusta 30 minuutissa
- kohdunkaula on auennut 1–3 cm (ensisyntyjillä 0–3) ja kohdunkaulan häviäminen on  $\geq 50\%$
- sikiön ikä on 24–33 täyttä viikkoa
- sikiön syke on normaali.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

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

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

Laskimonsisäinen anto on aloitettava mahdollisimman pian ennenaikaisen supistustoiminnan diagnoosin jälkeen antamalla aluksi bolusinjektio atosibaani 6,75 mg/0,9 ml -injektionestettä (ks. tämän tuotteen Valmisteyhteenveto). Bolusinjektion annon jälkeen hoitoa jatketaan infusiona. Mikäli kohdun supistukset jatkuvat atosibaanihoidon aikana, tulee harkita muita hoitokeinoja.

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

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

Uusintahoito:

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

#### *Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Atosibaanin käytöstä ei ole kokemusta maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoidossa. Heikentynyt munuaisten toiminta ei todennäköisesti anna aiheutta annoksen muuttamiseen, koska vain pieni osa atosibaanista erittyy virtsaan. Atosibaania tulee käyttää varoen maksan vajaatoimintaa sairastavien hoidossa.

#### *Pediatriset potilaat*

Atosiban accord turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden raskaana olevien naisten hoidossa ei ole tutkittu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Atosiban accord 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, joka 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
- yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Kun atosibaania annetaan potilaille, joilla ennenaikaista sikiökalvojen repeytymistä ei voida poissulkea, synnytyksen viivästyttämisen etuja on harkittava mahdollisen korioamniotiitin riskin valossa.

Atosibaanin käytöstä ei ole kokemusta maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoidossa. Heikentynyt munuaisten toiminta ei todennäköisesti anna aiheutta annoksen muuttamiseen, koska vain pieni osa atosibaanista erittyy virtsaan. Atosibaania tulee käyttää varoen maksan vajaatoimintaa

sairastavien hoidossa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

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

Atosiban accord annettu uusintahoito on mahdollista, mutta kliinistä kokemusta uusintahoidosta on rajallisesti ja vain korkeintaan 3 uusintahoitokerrasta (ks. kohta 4.2).

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

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

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

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

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

Terveillä vapaaehtoisilla naisilla on tehty yhteisvaikutustutkimuksia labetalolilla ja beetametasonilla. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei todettu atosibaanin ja beetametasonin tai labetalolin välillä.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

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

##### Imetys

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

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

##### Hedelmällisyys

Alkio- ja sikiötoksisuus tutkimuksissa atosibaanilla ei ole todettu toksisia vaikutuksia. Hedelmällisyyttä ja alkionkehityksen varhaisvaihetta koskevia tutkimuksia ei ole tehty (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei merkityksellinen.

## 4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

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

### Markkinoille tulon jälkeinen kokemus

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

Atosiban accord sisältää atosibaania (INN), synteettistä peptidiä ( $[Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4, Orn^8]$ -oksisosiini), 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 vasopressiinireseptoriin estäen siten vasopressiinin vaikutusta. Eläimillä atosibaanilla ei ollut kardiovaskulaarisia vaikutuksia.

Ihmisellä atosibaani estää suosituksen mukaisella annostuksella ennen aikaista kohdun supistelua ja edistää kohdun rauhoittumista. Kohtu rentoutuu nopeasti sen jälkeen, kun atosibaania on annettu laskimonsisäisesti, ja kohdun supistukset vähenevät huomattavasti 10 minuutissa, ja kohtu rauhoittuu ( $\leq 4$  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  $\beta$ -agonistia (annos titrattu).

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

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

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

Sikiöiän keskiarvo (SD) synnytyshetkellä oli molemmilla ryhmillä sama: 35,6 (3,9) viikkoa atosibaanilla hoidetussa ryhmässä ja 35,3 (4,2) viikkoa  $\beta$ -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  $\beta$ -agonistilla hoidetussa ryhmässä ( $p = 0,58$ ).

Sikiön ja äidin osalta lopputulos ei näyttänyt eroavan atosibaanin ja  $\beta$ -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, ei atosibaanihoitoa suositella tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.3).

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa sikiö-/imeväiskuolemien määrä lumeryhmässä 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 lumeryhmässä). Silloin kun raskaus oli kestänyt yli 24 viikkoa, ei kuolleisuusluvuissa ollut eroja (lumeryhmässä 1,7 % ja atosibaaniryhmässä 1,5 %).

## 5.2 Farmakokineetiikka

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

Puhdistuman, jakautumistilavuuden ja puoliintumisajan todettiin olevan annoksesta riippumattomia.

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

Infuusion lopettamisen jälkeen pitoisuus plasmassa laski nopeasti, alkuvaiheen ( $t_\alpha$ ) puoliintumisajan ollessa  $0,21 \pm 0,01$  ja loppuvaiheen puoliintumisajan ( $t_\beta$ )  $1,7 \pm 0,3$  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 %:sti. Ei tiedetä, eroavatko äidin ja sikiön vapaa fraktio toisistaan tuntuvasti. Atosibaania ei jakaannu punaisiin verisoluihin.

Atosibaani läpäisee istukan. Kun terveille naisille, joiden raskaus oli täysiaikainen, annettiin 300 mikrog/min infuusiona, sikiön/äidin atosibaanipitoisuussuhde infuusion jälkeen oli 0,12. Tutkittavilla tunnistettiin plasmasta ja virtsasta kaksi metaboliittia. Päämetaboliitin M1 (des-(Orn<sup>8</sup>, Gly-NH<sub>2</sub><sup>9</sup>)-[Mpa<sup>1</sup>, D-Tyr(Et)<sup>2</sup>, Thr<sup>4</sup>-oksisitiini) 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; päämetaboliitin pitoisuuden todettiin olevan ainakin 50-kertainen atosibaanin pitoisuuteen verrattuna. Atosibaanin poistumisesta ulosteeseen ei ole tietoa. Päämetaboliitti M1 estää oksisitiinin indusoimia kohdun supistuksia *in vitro* noin 10 kertaa heikommin kuin atosibaani. Metaboliitti M1 erittyy maitoon (ks. kohta 4.6).

Atosibaanin käytöstä ei ole kokemusta maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoidossa. Heikentynyt munuaisten toiminta ei todennäköisesti anna aiheutta annoksen muuttamiseen, koska vain pieni osa atosibaanista erittyy virtsaan. Atosibaania tulee käyttää varoen maksan vajaatoimintaa sairastavien hoidossa (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 terapeutiseen annokseen nähden. Niitä ei havaittu myöskään kolmen kuukauden toksisuustutkimuksissa rotilla ja

koirilla (enintään 20 mg/kg/vrk s.c.). Suurin ihon alle annettu atosibaaniannos, joka ei aiheuttanut haittavaikutuksia, oli noin kaksi kertaa suurempi kuin terapeutinen annos ihmistä hoidettaessa.

Hedelmällisyyttä ja alkionkehityksen varhaisvaihetta koskevia tutkimuksia ei ole tehty. Lisäsyntymistoksisuustutkimuksissa, joissa annostelu kesti implantaatiovaiheesta raskauden myöhäisvaiheeseen, ei ilmennyt mitään vaikutuksia emoissa ja sikiöissä. Rotan sikiöllä altistus oli noin 4-kertainen verrattuna ihmisen sikiöön naisen saadessa laskimonsisäisiä infuusioita. Eläintutkimuksissa on havaittu, että atosibaanilla on maidoneritystä estävää vaikutusta, kuten oksitosiinivaikutuksen estosta voidaan odottaa.

Atosibaani ei ollut onkogeeninen eikä mutageeninen *in vitro* ja *in vivo*.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli  
Suolahappo  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa paitsi kohdassa 6.6 mainittujen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

Laimennetun valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 72 tuntia 23–27 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti, ellei pakkausta avata tai valmistetta saateta käyttökuntoon tai laimenneta sellaisella menetelmällä, joka estää laimennetun liuoksen mikrobiologisen kontaminaation. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

### **6.4 Säilytys**

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

Avatun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Kirkas lasinen injektiopullo (tyyppi I), joka on suljettu harmaalla bromobutyylikumitulpa lla ja alumiinista tehdyllä repäisykorkilla.

Pakkauskoko: 1 x 5 ml injektiopullo

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

Injektiopullot on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen

valmisteen antamista.

Laskimonsisäisen infuusioliuoksen valmistus:

Bolusannosta seuraavaa laskimoinfuusiota varten Atosiban accord 37,5 mg/5 ml infuusiokonsentraatti on laimennettava johonkin seuraavista nesteistä:

- natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) injektioneste
- Ringerin laktaatti
- 5 % glukoosi-infuusioneste.

100 ml:n infuusiopussista vedetään 10 ml liuosta ja heitetään pois. Sen tilalle siirretään 10 ml Atosiban accord 37,5 mg/5 ml infuusiokonsentraattia kahdesta 5 ml:n injektiopullosta, jolloin atosibaanipitoisuus on 75 mg/100 ml.

Valmistettu laimennos on kirkas, väritön liuos, jossa ei ole hiukkasia.

Kyllästysinfuusio annetaan infusoimalla edellä kuvatulla tavalla valmistettu liuos 24 ml/h (18 mg/h) 3 tunnin aikana asianmukaisessa lääkärin valvonnassa synnytysosastolla. Kolmen tunnin kuluttua siirrytään nopeuteen 8 ml/h.

Uudet 100 ml:n pussit valmistetaan kuvatulla tavalla infuusion jatkamista varten.

Jos käytetään infuusiopussia, jonka tilavuus on erilainen, valmisteen määrä lasketaan suhteessa siihen.

Tarkan annostuksen saavuttamiseksi suositellaan säädettävän infuusiolaitteen käyttämistä virtausnopeuden säätämiseksi tippoina/min. i.v.-mikrotiputuskammiolla voidaan päästä kätevästi Atosiban accord suositeltuja annostasoja varten tarvittaviin infuusionopeuksiin.

Jos muita lääkkeitä on annettava samaan aikaan laskimonsisäisesti, laskimokanyyli voidaan jakaa tai voidaan käyttää toista laskimonsisäistä antokohtaa. Tämä mahdollistaa infuusionopeuden jatkuvan erillisen kontrollin.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

MT nr: 32434

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 08.12.2015  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.07.2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

07.03.2022



# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Atosiban Accord 37,5 mg/5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med 5 ml lösning innehåller 37,5 mg atosiban (som acetat).  
Varje ml lösning 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. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning utan partiklar. Lösningens pH-värde är cirka 4,0–5,0 och osmolaritet cirka 285–335 mOsm/l.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

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

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

Intravenös behandling med den initiala bolusinjektionen av atosiban 6,75 mg/0,9 ml injektionsvätska, (se produktresumén för detta läkemedel) 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 ska alternativ behandling övervägas.  
Följande tabell visar hela doseringen av bolusinjektionen följt av infusionen:

Steg	Behandlingsschema	Infusions hastighet	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 µg/min.)	54 mg
3	Upp till 45 timmars efterföljande intravenös infusion	8 ml/timme (100 µg/min.)	Upp till 270 mg

Upprepad behandling:

Om det skulle bli nödvändigt att upprepa behandlingen med atosiban ska även den börja med en bolusinjektion av atosiban 6,75 mg/0,9 ml injektionsvätska, lösning och följas av en infusion av Atosiban Accord 37,5 mg/5 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 Accord hos 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 får inte användas vid följande tillstånd:

- kortare graviditetslängd än 24 eller fler än 33 fullgångna veckor
- prematur hinnbristning >30 graviditetsveckor
- onormal hjärtfrekvens hos fostret
- blödning från uterus i tredje trimestern som kräver omedelbar förlossning
- eklampsi och svår preeklampsi som kräver förlossning
- intrauterin fosterdöd
- misstänkt intrauterin infektion
- placenta previa
- abruptio placentae
- alla andra tillstånd hos modern eller fostret där fortsättningen 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 Accord. Klinisk erfarenhet från flera upprepade behandlingar (upp till tre upprepade behandlingar) är dock begränsad (se avsnitt 4.2). Vid intrauterin tillväxthämning beror beslutet att fortsätta eller upprepa administreringen av Atosiban Accord på bedömningen av fostrets mognad.

Under administrering av atosiban och vid ihållande uteruskontraktioner ska kontroll av uteruskontraktioner och hjärtfrekvens hos fostret övervägas.

Atosiban är en oxytocinantagonist och kan teoretiskt bidra till uterusatoni och blödning post partum. Därför ska blodförlust efter förlossningen övervakas. Under de kliniska prövningarna observerades emellertid inte otillräcklig uteruskontraktion post partum.

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

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

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

Interaktionsstudier med 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**

##### Graviditet

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

##### Amning

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

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

##### Fertilitet

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

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Ej relevant.

#### **4.8 Biverkningar**

Möjliga biverkningar av atosiban har beskrivits hos modern under användning av atosiban i kliniska

prövningar. Sammanlagt 48 % av de patienter som behandlades med atosiban fick biverkningar under de kliniska prövningarna. De biverkningar som observerades var i allmänhet lindriga. Den vanligaste biverkningen som rapporterades hos modern var illamående (14 %).

De kliniska prövningarna visade inte några specifika biverkningar av atosiban hos det nyfödda barnet. Biverkningar hos spädbarnet var inom ramen för normal variation och var jämförbara med incidensen både i placebogruppen och i grupper där betamimetika använts.

Frekvensen av de biverkningar som anges nedan definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ ) och 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 godkännandet för försäljning

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

#### **Rapportering av misstänkta biverkningar**

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://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 Accord innehåller atosiban (INN), en syntetisk peptid ([Mpa<sup>1</sup>, D-Tyr(Et)<sup>2</sup>, Thr<sup>4</sup>, Orn<sup>8</sup>]-oxytocin) som är en kompetitiv antagonist till humant oxytocin på receptornivå. Hos råttor och marsvin bands atosiban till oxytocinreceptorer med minskad frekvens av kontraktionerna och sänkt muskeltonus i uterus, vilket ledde till en dämpning av livmoderssammandragningarna. Atosiban visade sig även 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 livmoderssammandragningarna reduceras väsentligt inom 10 minuter så att en stabil inaktivitet i uterus uppnås ( $\leq 4$  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  $\beta$ -agonist (dostitrerad).

Primärt resultatmätt: 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  $\beta$ -agonist ( $p=0,0004$ ) var oförlösta och behövde ingen alternativ tokolys inom 7 dagar från behandlingsstart. Flertalet misslyckade behandlingar i CAP-001 berodde på dålig tolerabilitet. Misslyckade behandlingar till följd av otillräcklig effekt var signifikant ( $p=0,0003$ ) mer frekventa hos kvinnor som behandlades med atosiban (n=48; 14,2 %) än hos kvinnor som behandlades med  $\beta$ -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 resultatmätt: 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.

Medelvärden (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  $\beta$ -agonist-grupperna ( $p=0,37$ ). Det antal barn som behövde vårdas på en neonatal intensivvårdsavdelning liksom vistelse- och respiratorbehandling var detsamma i de båda behandlingsgrupperna (ungefär 30 %). Medelvärden (SD) för födelsevikten var 2 491 (813) gram i atosibangruppen och 2 461 (831) gram i  $\beta$ -agonistgruppen ( $p=0,58$ ).

Behandlingsresultatet hos foster och moder skilde sig inte påtagligt åt mellan atosiban- och  $\beta$ -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 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 denna undergrupp 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 patienter som erhöll atosibaninfusioner (10 till 300 mikrogram/min. under 12 timmar) ökade steady state-plasmakoncentrationen proportionellt med dosen.

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

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

Efter avslutad infusion sjönk plasmakoncentrationen snabbt med halveringstid i distributionsfas ( $t_{\alpha}$ ) och halveringstid i elimineringsfas ( $t_{\beta}$ ) 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-(Orn<sup>8</sup>, Gly-NH<sub>2</sub><sup>9</sup>)-[Mpa<sup>1</sup>, D-Tyr(Et)<sup>2</sup>, Thr<sup>4</sup>]-oxytocin) och atosiban i plasma var 1,4 efter två timmar och 2,8 efter avslutad infusion. Det är inte känt om M1 ackumuleras i vävnad. 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 (koncentrerad)  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet för det utspädda läkemedlet har visats under 72 timmar vid 23–27 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart, om inte metoden för öppning/beredning/spädning utesluter risk för mikrobiologisk kontaminering. Om det inte används omedelbart är förvaringstiden och övriga förhållanden användarens ansvar.

### **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**

Rörformad injektionsflaska av ofärgat glas med en grå propp av bromobutylgummi och försluten med aluminiumförsegling med avrivningsflik.

Förpackningsstorlek: 1 x 5 ml injektionsflaska.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)**

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

Beredning av den intravenösa infusionslösningen:

För intravenös infusion efter bolusdosen ska Atosiban Accord 37,5 mg/ml/5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning spädas i en av följande lösningar:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning
- Ringerlaktatlösning
- glukoslösning 5 % (w/v).

Dra upp 10 ml lösning från en 100 ml infusionspåse och kassera denna. Ersätt med 10 ml Atosiban

Accord från två 5 ml injektionsflaskor så att en koncentration av 75 mg atosiban i 100 ml erhålls.

Den beredda lösningen är en klar, färglös lösning utan partiklar.

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

Förbered 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 för beredningen.

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

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

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

MT nr: 32434

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 08.12.2015

Datum för den senaste förnyelsen: 22.07.2020

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

07.03.2022