

 11. august 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Atosiban "Ever Pharma", injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

29893

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Atosiban "Ever Pharma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas med 0,9 ml opløsning indeholder 6,75 mg atosiban (som acetat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning uden partikler.

pH: 4,0 til 5,0.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Atosiban "Ever Pharma" er indiceret til at udsætte truende for tidlig fødsel hos voksne gravide kvinder med:

* regelmæssige uteruskontraktioner af mindst 30 sekunders varighed og en hyppighed på ≥ 4 pr. 30 minutter
* en cervikal dilatation på 1 til 3 cm (0-3 hos nullipara) og en udslettelse på ≥ 50 %
* en gestationsalder fra 24 til 33 fuldbårne uger
* en normal føtal hjertefrekvens.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Behandling med Atosiban "Ever Pharma" skal initieres og vedligeholdes af en læge, som har erfaring med at behandle for tidlig fødsel.

Atosiban "Ever Pharma" indgives intravenøst i tre på hinanden følgende trin: En indledende bolusdosis (6,75 mg) med Atosiban "Ever Pharma", injektionsvæske, opløsning 6,75 mg/0,9 ml, som omgående efterfølges af en kontinuerlig højdosisinfusion (belastningsinfusion, 300 mikrogram/min) med Atosiban "Ever Pharma", koncentrat til infusionsvæske, opløsning 37,5 mg/5 ml (75 mg/10 ml) i tre timer, efterfulgt af en lavere dosis af Atosiban "Ever Pharma", koncentrat til infusionsvæske, opløsning 37,5 mg/5 ml (75 mg/10 ml) (efterfølgende infusion: 100 mikrogram/min) i op til 45 timer. Behandlingens varighed bør ikke overstige 48 timer. Den samlede indgivne dosis under et fuldt behandlingsforløb med Atosiban "Ever Pharma" bør ikke overstige 330,75 mg atosiban.

Intravenøs behandling med den indledende bolusinjektion skal påbegyndes, hurtigst muligt efter diagnosen for tidlig fødsel er blevet stillet. Når bolussen er injiceret, fortsættes med infusion (se produktresumé for Atosiban "Ever Pharma", koncentrat til infusionsvæske, opløsning 37,5 mg/5 ml, eller Atosiban "Ever Pharma", koncentrat til infusionsvæske, opløsning 75 mg/10 ml). I tilfælde af vedvarende uteruskontraktioner under Atosiban "Ever Pharma"-behandlingen bør alternativ behandling overvejes.

Nedenstående tabel viser doseringen for bolusinjektionen samt de efterfølgende infusioner:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Trin** | **Regime** | **Infusionshastighed** | **Atosibandosis** |
| 1 | 0,9 ml intravenøs bolus –injektionen gives over 1 minut | Ikke relevant | 6,75 mg |
| 2 | 3 timers intravenøs belastningsinfusion | 24 ml/time (300 mikrog/min.) | 54 mg |
| 3 | Efterfølgende op til 45 timers intravenøs infusion | 8 ml/time (100 mikrog/min.) | Op til 270 mg |

*Gentaget behandling*

Såfremt det er nødvendigt at gentage behandling med atosiban, bør denne behandling ligeledes indledes med en bolusinjektion af Atosiban "Ever Pharma", injektionsvæske, opløsning 6,75 mg/0,9 ml efterfulgt af infusion af Atosiban "Ever Pharma", koncentrat til infusionsvæske, opløsning 37,5 mg/5 ml (75 mg/10 ml).

*Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion*

Der er ingen erfaring med atosiban til patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Dosisjustering er sandsynligvis ikke nødvendig ved nedsat nyrefunktion, da kun en lille mængde atosiban udskilles i urinen. Atosiban skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion.

*Pædiatrisk population*

Atosiban "Ever Pharma"s sikkerhed og virkning hos gravide kvinder under 18 år er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Administration

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Atosiban "Ever Pharma" må ikke anvendes under følgende omstændigheder:

* Gestationsalder under 24 eller over 33 fuldbårne uger
* Præmatur hindebristning > 30 svangerskabsuger
* Abnorm føtal hjertefrekvens
* Ante partum-blødninger fra uterus, som kræver øjeblikkelig forløsning
* Eklampsi og alvorlig præeklampsi, som kræver forløsning
* Intrauterin fosterdød
* Mistanke om intrauterin infektion
* Placenta prævia
* Abruptio placentae
* Andre tilstande hos moderen eller fosteret, hvor fortsættelse af graviditet er risikabel
* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Når atosiban bruges til patienter, hvor præmatur hindebristning ikke kan udelukkes, bør fordelene ved at forsinke forløsningen opvejes mod den potentielle risiko for chorioamnionitis.

Der er ingen erfaring med atosibanbehandling hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Dosisjustering er sandsynligvis ikke nødvendig ved nedsat nyrefunktion, da kun en lille mængde atosiban udskilles i urinen. Atosiban skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Der er kun begrænset klinisk erfaring med brug af atosiban ved flerfoldssvangerskaber eller ved en gestationsalder fra 24 til 27 uger pga. det lille antal behandlede patienter. Fordelen ved atosiban i disse undergrupper er derfor uvis.

Gentaget behandling med Atosiban "Ever Pharma" er mulig, men der er kun begrænset klinisk erfaring med flere gentagne behandlinger, op til 3 gentagne behandlinger (se pkt. 4.2).

I tilfælde af intrauterin vækstretardering afhænger beslutningen om at fortsætte eller genoptage behandlingen med Atosiban "Ever Pharma" af vurderingen af fosterets modenhed.

Monitorering af uteruskontraktioner og føtal hjertefrekvens bør overvejes under indgivelse af atosiban og ved vedvarende uteruskontraktioner.

Da atosiban er en oxytocinantagonist, kan stoffet teoretisk set bidrage til uterusafslapning og post partum-blødning, hvorfor blodtabet efter forløsningen bør monitoreres. Dog er der ikke observeret utilstrækkelig uteruskontraktion post partum under de kliniske studier.

Flerfoldsgraviditet og lægemidler med tokolytisk aktivitet, såsom calciumantagonister og betamimetika, vides for at være forbundet med øget risiko for lungeødem. Derfor skal atosiban bruges med forsigtighed i tilfælde af flerfoldsgraviditet og/eller samtidig behandling med andre lægemidler med tokolytisk aktivitet (se pkt. 4.8).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Det er usandsynligt, at atosiban skulle være involveret i i cytochrom P450-medierede lægemiddelinteraktioner, eftersom in vitro-studier har vist, at atosiban ikke er substrat for cytochrom P450-systemet og ikke hæmmer lægemiddelmetaboliserende cytochrom P450-enzymer.

Der er udført interaktionsstudier med labetalol og betamethason hos raske, frivillige kvinder. Der blev ikke fundet klinisk relevante interaktioner mellem atosiban og betamethason eller labetalol.

**4.6 Graviditet og amning**

Atosiban bør kun bruges, når for tidlig fødsel er blevet diagnosticeret mellem 24 til 33 fuldbårne svangerskabsuger*.* Hvis en kvinde allerede ammer et tidligere født barn under graviditeten, skal denne amning afbrydes under behandlingen med Atosiban "Ever Pharma", eftersom frigivelsen af oxytocin under amning kan forstærke uteruskontraktioner og kan modvirke effekten af tokolytisk terapi.

Der blev ikke observeret nogen indvirkninger på amning under kliniske studier med atosiban. Det er vist, at små mængder atosiban passerer fra plasma over i modermælken hos ammende kvinder.

Embryo-føtale toksicitetsstudier har ikke vist nogen toksiske virkninger af atosiban. Der er ikke udført studier omfattende fertilitet og den tidlige embryonale udvikling (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ikke relevant.

**4.8 Bivirkninger**

Mulige bivirkninger ved atosiban blev beskrevet for moderen under brugen af atosiban under kliniske studier. I alt oplevede 48 % af patienterne, som blev behandlet med atosiban, bivirkninger under de kliniske studier. De observerede bivirkninger var generelt lette. Den mest almindelige bivirkning, der blev rapporteret for moderen, var kvalme (14 %).

For de nyfødtes vedkommende afslørede de kliniske studier ingen specifikke bivirkninger ved atosiban. Bivirkningerne hos børnene lå i størrelsesordenen for normal variation og kan sidestilles med forekomsterne i både placebo- og betamimetika-gruppen.

Hyppigheden af bivirkninger, som er anført nedenfor, er defineret ved brug af følgende konvention: Meget almindelig (≥1/10), Almindelig (≥1/100, <1/10), Ikke almindelig (≥1/1.000, <1/100), Sjælden (≥1/10.000, <1/1.000). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet med aftagende sværhedsgrad.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA systemorganklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** |
| Immunsystemet |  |  |  | Allergisk reaktion |
| Metabolisme og ernæring |  | Hyperglykæmi |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  |  | Søvnløshed |  |
| Nervesystemet |  | Hovedpine, svimmelhed |  |  |
| Hjerte |  | Takykardi |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  | Hypotension, hedeture |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme | Opkast |  |  |
| Hud og subkutane væv |  |  | Pruritus, udslæt |  |
| Det reproduktive system og mammae |  |  |  | Uterin hæmoragi, uterin atoni |
| Almene symptomer og reaktioner på ad-ministrationsstedet |  | Reaktion på injektionsstedet | Pyreksi |  |

Erfaringer efter markedsføring

Luftvejssymptomer som dyspnø og lungeødem, især i forbindelse med samtidig behandling med andre lægemidler med tokolytisk aktivitet såsom calciumantagonister og betamimetika og/eller i tilfælde af flerfoldsgraviditet, er blevet rapporteret efter markedsføringen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er rapporteret få tilfælde af overdosering med atosiban. De opstod uden specifikke tegn eller symptomer. Der er ingen kendt specifik behandling i tilfælde af overdosering.

**4.10 Udlevering**

BEGR - kun til sygehuse.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: G 02 CX 01. Andre gynækologiske midler.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Atosiban "Ever Pharma" indeholder atosiban (INN), et syntetisk peptid ([Mpa1,D-Tyr(Et)2,Thr4,Orn8]-oxytocin), der er en kompetitiv antagonist til humant oxytocin på receptorniveau. I forsøg på rotter og marsvin blev det vist, at atosiban binder sig til oxytocinreceptorer, hvilket nedsætter kontraktionshyppigheden og uterusmuskulaturens tonus og dermed hæmmer uteruskontraktioner.

Det blev desuden vist, at atosiban binder sig til vasopressinreceptoren, hvorved virkningen af vasopressin hæmmes. Hos dyr udviste atosiban ingen kardiovaskulære virkninger.

Ved for tidlig fødsel hos mennesker hæmmer atosiban uteruskontraktioner og inducerer en inaktiv uterus. Afslapning af uterus begynder hurtigt efter intravenøs indgift af atosiban, og uteruskontraktionerne reduceres signifikant inden for 10 minutter, så der opnås en stabil inaktiv uterus (£ 4 kontraktioner/time) i 12 timer.

Fase III kliniske studier (CAP-001 studier) omfatter data fra 742 kvinder, som fik stillet diagnosen for tidlig fødsel ved 23-33 ugers gestation og blev randomiseret til at modtage enten atosiban (i henhold til doseringsanvisningerne) eller b-agonist (dosistitreret).

Primære slutpunkter

Det primære effektparameter var den andel af kvinder, der forblev uforløste uden behov for alternativ tokolyse inden for 7 dage fra iværksættelse af behandlingen. Data viste, at henholdsvis 59,6 % (n=201) og 47,7 % (n=163) af atosiban- og b-agonist-behandlede kvinder (p=0,0004) var uforløste og ikke krævede alternativ tokolyse inden for 7 dage fra iværksættelse af behandlingen.

De fleste af de fejlslåede behandlinger i CAP-001 var forårsaget af dårlig tolerance. De fejlslåede behandlinger forårsaget af utilstrækkelig virkning var signifikant (p=0,0003) hyppigere med atosiban (n=48, 14,2 %) end hos b-agonist-behandlede kvinder (n=20, 5,8 %).

I CAP-001 studierne var sandsynligheden for at forblive uforløst og ikke at have behov for alternativ tokolyse inden for 7 dage fra iværksættelse af behandlingen den samme for atosiban som for betamimetika-behandlede kvinder med en gestationsalder på 24-28 uger. Dette resultat er dog baseret på et meget lille antal (n=129 patienter).

Sekundære slutpunkter

Sekundære effektparametre omfattede den andel af kvinder, der forblev uforløste inden for 48 timer fra iværksættelse af behandlingen. Der var ingen forskel mellem atosiban- og betamimetika-gruppen med hensyn til denne parameter.

Middelgestationsalderen (SD) ved forløsningen var den samme i de to grupper: 35,6 (3,9) og 35,3 (4,2) uger for henholdsvis atosiban- og b-agonistgruppen (p=0,37). Indlæggelse på neonatal intensiv afdeling var den samme for de to behandlingsgrupper (ca. 30 %), ligeledes varigheden af opholdet og ventilationsbehandlingen. Middelfødselsvægten (SD) var 2491 (813) gram i atosibangruppen og 2461 (831) gram i b-agonistgruppen (p=0,58).

Der var ingen umiddelbar forskel mellem atosiban- og b-agonistgruppen mht. udfaldet for moder og foster, men de kliniske studier havde ikke statistisk styrke nok til at udelukke en mulig forskel.

Af de 361 kvinder, der modtog atosibanbehandling under fase III studierne, modtog 73 mindst én gentaget behandling, 8 modtog mindst 2 gentagne behandlinger, og 2 modtog 3 gentagne behandlinger (se pkt. 4.4).

Det anbefales ikke at give atosiban ved en gestationsalder under 24 uger, da sikkerhed og virkning af atosiban til denne gruppe ikke er fastslået i kontrollerede, randomiserede studier (se pkt. 4.3).

I et placebokontrolleret studie døde 5/295 (1,7 %) fostre/nyfødte i placebogruppen og 15/288 (5,2 %) i atosibangruppen. I atosibangruppen skete to af dødsfaldene, da de nyfødte var henholdsvis fem og otte måneder gamle. Elleve af de 15 dødsfald i atosibangruppen skete i graviditeter med en gestationsalder fra 20 til 24 uger; i denne undergruppe var fordelingen af patienter skæv (19 kvinder i atosibangruppen, 4 i placebogruppen). For kvinder med en gestationsalder over 24 uger var der ikke forskel i dødeligheden (1,7 % i placebogruppen og 1,5 % i atosibangruppen).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Hos raske, ikke-gravide personer, der modtog atosibaninfusioner (10 til 300 mikrogram/min over 12 timer), steg steady state-plasmakoncentrationen proportionalt med doseringen.

Det blev fundet, at clearance, fordelingsvolumen og halveringstid var uafhængig af dosis.

Hos kvinder i for tidlig fødsel, der modtog atosiban ved infusion (300 mikrogram/min i 6 til 12 timer), blev steady state-plasmakoncentrationer nået inden for en time efter infusionens start (middelværdi 442 ± 73 ng/ml, fra 298 til 533 ng/ml).

Efter afsluttet infusion faldt plasmakoncentrationen hurtigt, med en initial (ta) og en terminal (tb) halveringstid på henholdsvis 0,21 ± 0,01 og 1,7 ± 0,3 timer. Middelværdi for clearance var 41,8 ± 8,2 liter/time. Middelværdi for fordelingsvolumen var 18,3 ± 6,8 liter.

Plasmaproteinbindingen af atosiban er hos gravide kvinder 46 til 48 %. Det vides ikke, om der er betydelig afvigelse mellem den frie fraktion hos moderen og fostret. Atosiban fordeles ikke til de røde blodlegemer.

Atosiban passerer placenta. Efter en infusion på 300 mikrogram/min hos raske, gravide kvinder ved fuldbårent svangerskab, var det føtale/maternelle atosiban-koncentrationsforhold 0,12.

To metabolitter blev identificeret i plasma og urin fra forsøgspersoner. Forholdet mellem

koncentrationen af hovedmetabolitten M1 (des-(Orn8, Gly-NH29)-[Mpa1, D-Tyr(Et)2, Thr4]-oxytocin) og atosiban i plasma var 1,4 og 2,8 ved henholdsvis den anden time og ved infusionens afslutning. og atosiban i plasma var 1,4 og 2,8 ved henholdsvis den anden time og ved infusionens afslutning. Det vides ikke, om M1 ophobes i væv. I urin findes atosiban kun i små mængder, urinkoncentrationen er ca. 50 gange lavere end koncentrationen af M1. Mængden af atosiban udskilt i fæces kendes ikke. Hovedmetabolitten M1 er ca. 10 gange mindre potent end atosiban med hensyn til at hæmme oxytocin-inducerede uteruskontraktioner *in vitro.* Metabolitten M1 udskilles i mælk (se pkt. 4.6).

Der er ingen erfaring med atosiban behandling af patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Nedsat nyrefunktion betinger sandsynligvis ikke en dosistilpasning, da kun en lille mængde atosiban udskilles i urinen. Hos patienter med nedsat leverfunktion skal atosiban bruges med forsigtighed. (se pkt. 4.2 og 4.4.)

Det er usandsynligt, at atosiban hæmmer hepatiske cytochrom P450 isoformer hos mennesker (se pkt. 4.5).

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der blev ikke observeret nogen systemiske, toksiske virkninger, hverken i løbet af de to-ugers intravenøse toksicitetsstudier (hos rotter og hunde) ved doser cirka 10 gange højere end den terapeutiske dosis for mennesker, eller i løbet af tre måneders toksicitetsstudier hos rotter og hunde (op til 20 mg/kg/dag s.c.). Den højeste subkutane atosibandosis, som ikke fremkaldte nogen bivirkninger, var ca. to gange den terapeutiske dosis for mennesker.

Der er ikke udført studier, som omfatter fertilitet og den tidlige embryonale udvikling. Reproduktionstoksicitetsstudier, med administration fra implantation til sent i graviditeten, viste ingen virkning på hverken mødre eller fostre. Den eksponering, rottefostrene udsattes for, var ca. 4 gange højere end den, som menneskefostre modtager under intravenøse infusioner hos kvinder. Dyrestudier har vist en hæmning af mælkenedløbet som forventet efter den hæmmede virkning af oxytocin.

Atosiban var hverken onkogent eller mutagent i *in vitro* og *in vivo* forsøg.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol

Saltsyre 1M (til pH-justering)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter åbning: Skal anvendes straks.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Farveløst hætteglas (2 ml, type I) forseglet med en grå brombutylgummiprop uden coating, type 1, og en afrivningshætte af polypropylen og aluminium.

Et hætteglas indeholder 0,9 ml opløsning, svarende til 6,75 mg atosiban.

Pakningsstørrelser: 1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Hætteglasset skal inspiceres for partikler og misfarvning inden brug.

Fremstilling af den indledende intravenøse injektion

Udtag 0,9 ml af det 0,9 ml mærkede hætteglas med Atosiban "Ever Pharma", injektionsvæske, opløsning 6,75 mg/0,9 ml, og indgiv det langsomt som en intravenøs bolusdosis i løbet af et minut under adækvat lægeopsyn på en fødeafdeling.

Atosiban "Ever Pharma" skal anvendes med det samme.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee

Østrig

**Repræsentant**

FrostPharma AB

Berga Backe 2

18253 Danderyd

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

56481

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

28. september 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. august 2022