

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atosiban EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 0,9 ml di soluzione contiene 6,75 mg di atosiban (come acetato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione limpida, incolore, senza particelle.

pH: da 4,0 a 5,0

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Atosiban EVER Pharma è indicato per ritardare la nascita prematura imminente in pazienti adulte in stato di gravidanza con:

- Contrazioni uterine regolari della durata minima di 30 secondi ad una frequenza di > 4 ogni 30 minuti
- Dilatazione cervicale da 1 a 3 cm (0-3 per nullipare) e scomparsa del collo uterino di > 50%
- Età gestazionale da 24 a 33 settimane complete
- Frequenza cardiaca normale del feto

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il trattamento con Atosiban EVER Pharma deve essere iniziato e continuato da un medico specialista nel trattamento del travaglio pre-termine.

Atosiban EVER Pharma viene somministrato per via endovenosa in tre fasi successive: una dose iniziale somministrata in bolo (6,75 mg), preparata con Atosiban EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml soluzione iniettabile, seguita immediatamente da infusione continua di una dose elevata (infusione di carico 300 microgrammi/min) di Atosiban EVER Pharma 37,5 mg/5 ml (75 mg/10 ml) concentrato per soluzione per infusione per tre ore e successivamente da una dose minore di Atosiban EVER Pharma 37,5 mg/5 ml (75 mg/10 ml) concentrato per soluzione per infusione (infusione successiva 100 microgrammi/min) per un periodo massimo di 45 ore. La durata del trattamento non deve superare le 48 ore. La dose totale somministrata durante un ciclo completo di terapia a base di Atosiban EVER Pharma non deve di norma superare i 330,75 mg di atosiban.

La terapia endovenosa mediante l'iniezione del bolo iniziale deve essere iniziata il più presto possibile, non appena effettuata la diagnosi di travaglio pre-termine. Una volta effettuata la somministrazione in bolo, procedere con l'infusione (vedere Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Atosiban EVER Pharma 37,5 mg/5 ml o Atosiban EVER Pharma 75 mg/10 ml concentrato per soluzione per infusione). Nel caso di persistenza delle contrazioni uterine nel corso del trattamento con Atosiban EVER Pharma, si deve prendere in considerazione una terapia alternativa.

Nella seguente tabella viene indicata la posologia completa dell'iniezione in bolo seguita dall'infusione:

Fase	Sequenza Posologica	Velocità di infusione	Dose di Atosiban
1	0,9 ml in bolo endovenoso lento Iniezione della durata di un minuto	Non applicabile	6,75 mg
2	Infusione di carico della durata di 3 ore per via endovenosa	24 ml/ora (300 µg/min)	54 mg
3	Infusione successiva per via endovenosa fino a 45 ore	8 ml/ora (100 µg/min)	Fino a 270 mg

Trattamento successivo:

Nel caso in cui si rendesse necessario un trattamento successivo con atosiban, si deve iniziare ancora con una somministrazione in bolo di Atosiban EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml soluzione iniettabile, seguita da un'infusione con Atosiban EVER Pharma 37,5 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione.

Pazienti con insufficienza renale o epatica

Non vi è esperienza relativa al trattamento con atosiban di pazienti con funzionalità epatica o renale compromessa. In caso di insufficienza renale non è necessario un aggiustamento del dosaggio, dato che solo una piccola quantità di atosiban è escreta nelle urine. In pazienti con funzionalità epatica compromessa, atosiban deve essere usato con cautela.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Atosiban EVER Pharma in donne in stato di gravidanza di età inferiore a 18 anni non è stata stabilita.

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Atosiban EVER Pharma non deve essere somministrato nelle seguenti condizioni:

- Età gestazionale inferiore alle 24 o superiore alle 33 settimane complete
- Rottura prematura delle membrane oltre 30 settimane di gestazione
- Anomalie della frequenza cardiaca del feto
- Emorragia uterina pre-parto che richieda parto immediato
- Eclampsia e grave pre-eclampsia che richiedano il parto
- Morte intrauterina del feto
- Sospetta infezione intrauterina
- Placenta previa
- Abruptio placentae
- Qualsiasi altra condizione della madre o del feto nella quale la continuazione della gravidanza risulti pericolosa
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Quando atosiban viene usato in pazienti per le quali non si può escludere la possibilità di rottura prematura delle membrane, occorre valutare i benefici derivanti da un parto ritardato e l'eventuale rischio derivante dalla corionamnionite.

Non vi è esperienza relativa al trattamento con atosiban in pazienti con funzionalità epatica o renale compromessa.

In caso di insufficienza renale non è necessario un aggiustamento del dosaggio, dato che solo una piccola quantità di atosiban è escreta nelle urine. In pazienti con funzionalità epatica compromessa, atosiban deve essere usato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Vi è solo una esperienza clinica limitata riguardante l'uso di atosiban in gravidanze multiple o nel gruppo di età gestazionale compresa tra la 24^a e la 27^a settimana, a causa di un esiguo numero di pazienti sottoposte a trattamento. Il beneficio di atosiban in tali sottogruppi è pertanto incerto.

È possibile effettuare un trattamento successivo con Atosiban EVER Pharma, ma l'esperienza clinica per i trattamenti successivi multipli è limitata a un massimo di 3 ulteriori cicli di trattamento (vedere paragrafo 4.2).

In caso di ritardo nella crescita intrauterina, la decisione di continuare o iniziare nuovamente la somministrazione di Atosiban EVER Pharma dipende dalla determinazione della maturità del feto.

Si deve procedere al monitoraggio delle contrazioni uterine e della frequenza cardiaca fetale durante la somministrazione di atosiban e nel caso sopraggiungano contrazioni uterine persistenti.

Atosiban, quale antagonista dell'ossitocina, potrebbe in teoria dar luogo a rilassamento uterino e a perdite di sangue nella fase di postparto; pertanto la perdita di sangue dopo il parto deve essere monitorata. Tuttavia, durante gli studi clinici non sono state riscontrate contrazioni uterine postparto inadeguate.

Gravidanze multiple e medicinali ad azione tocolitica quali i bloccanti dei canali del calcio e i betamimetici sono notoriamente associati all'aumento del rischio di edema polmonare. Pertanto, atosiban deve essere usato con cautela in caso di gravidanze multiple e/o somministrazione concomitante di altri medicinali ad azione tocolitica (vedere paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

È improbabile che atosiban sia coinvolto nelle interazioni tra farmaci mediate dal citocromo P450 poiché studi *in vitro* hanno dimostrato che atosiban non rappresenta un substrato per il sistema del citocromo P450 e non inibisce il sistema enzimatico del citocromo P450 deputato al metabolismo dei farmaci.

Sono stati effettuati studi di interazione con labetalolo e betametasone in donne volontarie sane. Non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti tra atosiban e betametasone o labetalolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Atosiban deve essere usato solo quando il travaglio pre-termine è stato diagnosticato tra le settimane complete di gestazione 24 e 33. Se durante la gravidanza la donna sta già allattando per un precedente parto, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Atosiban EVER Pharma, poiché il rilascio di ossitocina durante l'allattamento può aumentare la contrattilità uterina e con ciò contrastare l'effetto della terapia tocolitica.

In studi clinici con atosiban non sono stati evidenziati effetti sull'allattamento. Modeste quantità di atosiban passano dal plasma al latte materno delle donne che allattano.

I risultati degli studi di embrio-feto tossicità non hanno evidenziato effetti tossici di atosiban. Non sono stati condotti studi riferiti alla capacità riproduttiva e ai primi stadi dello sviluppo embrionale (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Nel corso degli studi clinici, sono state osservate nella madre possibili reazioni avverse correlabili all'impiego di atosiban. In totale, nel 48% delle pazienti trattate con atosiban sono state riscontrate reazioni

avverse durante gli studi clinici. Le reazioni avverse osservate sono risultate generalmente lievi. La reazione avversa più comunemente riportata nella madre è la nausea (14%).

Nel neonato, gli studi clinici non hanno rivelato alcuna reazione avversa specifica dovuta ad atosiban. Le reazioni avverse nell'infante rientravano in un intervallo di variazione normale ed erano paragonabili per incidenza a quelle riscontrate nel gruppo trattato con placebo e con beta-mimetici.

La frequenza delle reazioni avverse sotto riportate è definita secondo la seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC)	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Disturbi del sistema immunitario				Reazione allergica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperglicemia		
Disturbi psichiatrici			Insonnia	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, Capogiri		
Patologie cardiache		Tachicardia		
Patologie vascolari		Ipotensione, Vampate		
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Prurito, Eruzione cutanea	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Emorragia uterina, atonia uterina
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazione al sito di iniezione	Piressia	

Esperienza dopo la commercializzazione

Eventi respiratori quali dispnea e edema polmonare, particolarmente in associazione alla cosomministrazione di altri medicinali ad azione tocolitica quali calcio antagonisti e beta-mimetici e/o in donne con gravidanze multiple, sono stati riportati dopo la commercializzazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riscontrati alcuni casi di sovradosaggio di atosiban, verificatisi senza segni o sintomi specifici. Non sono noti trattamenti specifici in caso di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri ginecologici, codice ATC: G02CX01

Atosiban EVER Pharma contiene atosiban (INN), un peptide sintetico ([Mpa¹,D-Tyr(Et)²,Thr⁴,Orn⁸]-ossitocina) antagonista competitivo dell'ossitocina umana a livello dei recettori. Nei ratti e nelle cavie è stato dimostrato che atosiban si lega ai recettori dell'ossitocina per ridurre la frequenza delle contrazioni e il tono della muscolatura uterina, determinando una soppressione delle contrazioni uterine. È stato inoltre dimostrato che atosiban si lega al recettore della vasopressina, inibendo quindi l'effetto della vasopressina stessa. Negli animali, atosiban non ha evidenziato effetti cardiovascolari.

Nel travaglio pre-termine umano, atosiban alle dosi raccomandate, antagonizza le contrazioni uterine e induce uno stato di quiescenza uterina. L'effetto di rilassamento dell'utero si instaura rapidamente dopo somministrazione di atosiban e le contrazioni uterine risultano significativamente ridotte entro 10 minuti per raggiungere poi una quiescenza uterina stabile (≤ 4 contrazioni/ora) per 12 ore.

Studi clinici di fase III (studi CAP-001) sono stati effettuati in 742 donne cui era stato diagnosticato un travaglio pre-termine tra la 23^a-33^a settimana di gestazione; le pazienti sono state randomizzate a ricevere atosiban (secondo lo schema posologico indicato) o un β -agonista (alla dose titolata).

Endpoint primario: l'esito di efficacia primario era la percentuale delle pazienti che entro i primi 7 giorni dall'inizio del trattamento non aveva partorito e non aveva richiesto un trattamento con tocolitici alternativi. I dati mostrano che il 59,6% (n=201) ed il 47,7% (n= 163) delle pazienti trattate rispettivamente con atosiban e con un β -agonista (p=0,0004), risultavano, entro i 7 giorni dall'inizio del trattamento, non aver partorito e non aver richiesto un trattamento con tocolitici alternativi. La maggior parte degli insuccessi del trattamento registrati negli studi CAP-001 erano dovuti a una bassa tollerabilità. Gli insuccessi del trattamento dovuti a insufficiente efficacia erano significativamente (p=0,0003) più frequenti nelle pazienti trattate con atosiban (n=48, 14,2%) che nelle pazienti trattate con β -agonisti (n=20, 5,8%). Negli studi CAP-001 la probabilità di non partorire e di non richiedere tocolitici alternativi entro 7 giorni dall'inizio del trattamento era simile nelle pazienti trattate, durante la 24^a-28^a settimana di gestazione, con atosiban e con beta-mimetici. Tuttavia, questi risultati si basano su un campione molto piccolo (n=129 pazienti).

Endpoints secondari: i parametri secondari di efficacia includevano la percentuale di pazienti che entro 48 ore dall'inizio del trattamento non aveva partorito. Relativamente a questo parametro non si è riscontrata alcuna differenza tra il gruppo trattato con atosiban e quello trattato con beta-mimetici.

L'età gestazionale media (DS) al parto era simile nei 2 gruppi: 35,6 (3,9) e 35,3 (4,2) settimane rispettivamente per i gruppi trattati con atosiban e con un β -agonista (p=0,37). I ricoveri nel reparto di Cura Intensiva Neonatale (CIN) erano simili per entrambi i gruppi sottoposti a trattamento (il 30% circa), così come i dati sul periodo di degenza e quelli sulla terapia di ventilazione. Il peso medio (DS) alla nascita era di 2491 (813) grammi nel gruppo trattato con atosiban e di 2461 (831) grammi nel gruppo trattato con un β -agonista (p=0,58).

Apparentemente non si riscontravano differenze nell'esito fetale e materno tra il gruppo trattato con atosiban e quello trattato con β -agonisti, ma gli studi clinici non sono stati sufficientemente ampi da escludere una possibile differenza.

Delle 361 donne sottoposte a trattamento con atosiban nel corso degli studi di fase III, 73 hanno ricevuto almeno un trattamento successivo, 8 hanno ricevuto almeno 2 trattamenti successivi e 2 hanno ricevuto 3 trattamenti successivi (vedere paragrafo 4.4).

Poiché la sicurezza e l'efficacia di atosiban in donne con età gestazionale inferiore alle 24 settimane complete non è stata stabilita in studi clinici controllati randomizzati, il trattamento con atosiban in questo gruppo di pazienti non è raccomandato (vedere paragrafo 4.3).

In uno studio controllato contro placebo il numero di morti fetali/infantili è stato 5/295 (1,7%) nel gruppo trattato con placebo e 15/288 (5,2%) nel gruppo trattato con atosiban, di cui due sono avvenute a cinque e otto mesi di età. Undici delle 15 morti verificatesi nel gruppo atosiban sono riferite a gravidanze con età gestazionale tra la 20^a e la 24^a settimana, sebbene in questo sottogruppo la distribuzione delle donne non era omogenea (19 donne nel gruppo atosiban e 4 nel gruppo placebo). In donne di età gestazionale superiore a 24 settimane non si è avuta differenza nel tasso di mortalità (1,7% nel gruppo placebo e 1,5% nel gruppo atosiban).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le concentrazioni plasmatiche allo steady state, in soggetti sani e non in stato di gravidanza che ricevono infusione di atosiban (da 10 a 300 microgrammi/min per un periodo di 12 ore), sono aumentate proporzionalmente alla dose.

La clearance, il volume di distribuzione e l'emivita sono risultati essere indipendenti dalla dose.

Nelle donne in stato di gravidanza con travaglio pre-termine che ricevono atosiban per infusione (300 microgrammi/min per 6-12 ore) le concentrazioni plasmatiche allo steady state sono raggiunte entro un'ora dall'inizio dell'infusione (valore medio 442 ± 73 ng/ml, con range da 298 a 533 ng/ml).

Al termine dell'infusione, la concentrazione plasmatica si è ridotta rapidamente con un'emivita iniziale (t_{α}) e finale (t_{β}) rispettivamente di $0,21 \pm 0,01$ e $1,7 \pm 0,3$ ore. Il valore medio della clearance è di $41,8 \pm 8,2$ litri/h. Il valore medio del volume di distribuzione è di $18,3 \pm 6,8$ litri.

Nelle donne in stato di gravidanza atosiban si lega per il 46-48% alle proteine plasmatiche. Non è noto se la frazione libera nel compartimento materno differisce in modo sostanziale da quello fetale. Atosiban non si distribuisce nei globuli rossi.

Atosiban passa la barriera placentare. A seguito di infusione di 300 microgrammi/min in donne sane con gravidanza a termine, il rapporto delle concentrazioni feto/madre di atosiban è di 0,12.

Nel plasma e nell'urina di soggetti umani sono stati identificati due metaboliti. Il rapporto fra le concentrazioni plasmatiche del metabolita principale M1 (des-(Orn8, Gly-NH29)-[Mpa1, D-Tyr(Et)2, Thr4]-ossitocina) e di atosiban è di 1,4 e 2,8 rispettivamente alla seconda ora e alla fine dell'infusione. Non è noto se M1 si accumuli nei tessuti. La presenza di atosiban è stata riscontrata nelle urine soltanto in quantità esigue e la sua concentrazione urinaria è inferiore di circa 50 volte rispetto a quella di M1. Non è nota la percentuale di atosiban eliminata nelle feci. Il metabolita principale M1 è circa 10 volte meno potente di atosiban nell'inibire *in vitro* le contrazioni uterine indotte da ossitocina. Il metabolita M1 viene escreto nel latte (vedere paragrafo 4.6).

Non vi è esperienza relativa al trattamento con atosiban in pazienti con funzionalità epatica o renale compromessa. In caso di insufficienza renale non è previsto un aggiustamento del dosaggio, dato che solo una piccola quantità di atosiban è escreta nelle urine. In pazienti con funzionalità epatica compromessa, atosiban deve essere usato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

È improbabile che atosiban inibisca le isoforme del citocromo P450 epatico nell'uomo (vedere paragrafo 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità (nei ratti e nei cani), somministrando per via endovenosa per 2 settimane dosi circa 10 volte maggiori della dose terapeutica nell'uomo e per 3 mesi (dosi fino a 20 mg/kg/die per via s.c.), non hanno evidenziato effetti tossici sistemici. La dose maggiore di atosiban, somministrata per via sottocutanea, che non determinava alcuna reazione avversa sistemica, era circa 2 volte maggiore della dose terapeutica impiegata nell'uomo.

Non sono stati condotti studi riferiti alla capacità riproduttiva e ai primi stadi dello sviluppo embrionale. Gli studi di tossicità sulla capacità riproduttiva con somministrazioni a partire dallo stadio di impianto embrionario fino alle ultime fasi della gravidanza non hanno evidenziato alcun effetto né sulle madri né sui feti. I feti di ratto venivano esposti a una dose circa 4 volte superiore a quella a cui venivano esposti i feti umani durante l'infusione endovenosa nelle donne gravide. Studi condotti negli animali hanno evidenziato inibizione della lattazione derivante, come previsto, dall'inibizione dell'azione dell'ossitocina.

Atosiban non ha evidenziato né effetti oncogenici né mutagenici nei test effettuati sia *in vitro* sia *in vivo*.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo

Acido cloridrico 1 M (per aggiustamento pH)

Sodio idrossido (per aggiustamento pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Una volta aperto il flaconcino, il prodotto deve essere usato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni flaconcino di soluzione per infusione contiene 0.9 ml di soluzione corrispondente a 6,75 mg di atosiban.

Flaconcino in vetro trasparente (2 ml, tipo I), sigillato con tappo grigio in gomma bromobutilica tipo I e con ghiera rimovibile in alluminio e polipropilene.

1 confezione contiene 1 flaconcino da 0,9 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione, le fiale devono essere controllate visivamente per individuare l'eventuale presenza di particelle e cambiamento di colore.

Preparazione dell'iniezione endovenosa iniziale:

Prelevare 0,9 ml da una fiala etichettata da 0,9 ml, di Atosiban EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml soluzione iniettabile e somministrare la dose come bolo endovenoso lento per un minuto, sotto stretto controllo medico

in reparto d'ostetricia. Atosiban EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml, soluzione iniettabile, deve essere utilizzato immediatamente.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee,
Austria

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 044379016 - "6,75 mg/0,9 ml soluzione iniettabile" 1 flaconcino in vetro da 0,9 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24/05/2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO Febbraio 2017

Classificazione ai fini della rimborsabilità e prezzo:

Confezione: «6,75 mg/0,9 ml soluzione iniettabile» 1 flaconcino in vetro da 0,9 ml - A.I.C. n. 044379016 (in base 10) 1BBBW8 (in base 32);

Classe di rimborsabilità: H

Prezzo ex factory (IVA esclusa): € 17.81;

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 29.40.

Classificazione ai fini della fornitura

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale Atosiban Ever Pharma è la seguente: medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).