FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Atosiban Altan 37,5 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada vial de 5 ml de solución contiene 37,5 mg de atosiban (como acetato).

Cada ml de solución contiene 7,5 mg de atosiban.

Después de diluir, la concentración de atosiban es de 0,75 mg/ml

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).
Solución transparente, incolora, sin partículas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Atosiban Altan está indicado para retrasar el parto prematuro inminente, en mujeres adultas embarazadas que presenten:
- contracciones uterinas regulares de al menos 30 segundos de duración y con una frecuencia ≥ 4 contracciones cada 30 minutos
- dilatación del cuello uterino de 1 a 3 cm (de 0 a 3 para las nulíparas) y borrado en ≥ 50%
- edad gestacional de 24 a 33 semanas completas
- frecuencia cardíaca fetal normal

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento con atosiban debe ser iniciado y mantenido por un médico especialista en el tratamiento de partos prematuros.

Atosiban se administra por vía intravenosa en tres etapas sucesivas: una dosis inicial (6,75 mg) en bolo de atosiban 6,75 mg/0,9 ml solución inyectable, seguida inmediatamente de una perfusión continua de una dosis elevada (perfusión de carga de 300 microgramos/min) durante tres horas de atosiban 37,5 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión, seguida de una dosis menor de atosiban 37,5 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión (perfusión de mantenimiento 100 microgramos/ min) hasta 45 horas. La duración del tratamiento no debe superar las 48 horas. La dosis total administrada durante un ciclo completo de tratamiento con atosiban no debe superar, preferiblemente, los 330,75 mg de atosiban.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tan pronto como se diagnostique un parto prematuro se debe iniciar el tratamiento intravenoso con la inyección inicial en bolo de atosiban 6,75/0,9 ml solución inyectable (consultar la ficha técnica de este producto). A continuación, iniciar la perfusión. En caso de que persistan las contracciones uterinas durante el tratamiento con atosiban, debe considerarse un tratamiento alternativo.

La tabla siguiente indica la posología completa de la inyección en bolo, seguida por la perfusión:

Etapa	Régimen	Velocidad de perfusión	Dosis de Atosiban
1	0,9 ml inyección intravenosa en bolo administrada durante 1 minuto	No aplicable	6,75 mg
2	Perfusión intravenosa de carga durante 3 horas	24 ml/hora (300 µg/min)	54 mg
3	Perfusión intravenosa de mantenimiento hasta 45 horas.	8 ml/hora (100 µg/min)	Hasta 270 mg

Repetición del tratamiento
En caso de que sea necesario un nuevo tratamiento con atosiban, se debe comenzar también con una inyección en bolo de atosiban 6,75 mg/0,9 ml solución inyectable, seguida por la perfusión de atosiban 37,5 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática
No existe experiencia con el tratamiento de atosiban en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Es probable que la insuficiencia renal no requiera un ajuste de dosis, ya que sólo se excreta una pequeña cantidad de atosiban en la orina. En pacientes con insuficiencia hepática, se debe usar atosiban con precaución.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de atosiban en mujeres embarazadas con una edad inferior a 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración
Para consultar las instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Atosiban no se debe emplear en las siguientes situaciones:

- Edad gestacional menor de 24 o mayor de 33 semanas completas
- Rotura prematura de las membranas después de las 30 semanas de gestación
- Frecuencia cardíaca fetal anormal
- Hemorragia uterina preparto que exija parto inmediato
- Eclampsia y preeclampsia grave que exija el parto
- Muerte intrauterina del feto
- Sospecha de infección intrauterina
- Placenta previa
- Abruptio placenta (desprendimiento prematuro de la placenta)
- Cualquier otra condición de la madre o del feto por las que la continuación del embarazo sea peligrosa
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando atosiban se emplea en pacientes en las cuales no se puede excluir la rotura prematura de las membranas, se deben valorar los beneficios del retraso del parto frente al riesgo potencial de corioamnionitis.

No existe experiencia con el tratamiento de atosiban en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Es probable que la insuficiencia renal no requiera un ajuste de dosis, ya que sólo se excreta una pequeña cantidad de atosiban en la orina. En pacientes con insuficiencia hepática, se debe usar atosiban con precaución (consultar las secciones 4.2 y 5.2).

La experiencia clínica con el uso de atosiban en embarazos múltiples y en edades gestacionales entre 24 y 27 semanas es limitada debido al pequeño número de pacientes tratadas. Por tanto, el beneficio de atosiban en estos subgrupos es incierto.

El tratamiento con atosiban se puede volver a repetir, pero la experiencia clínica disponible con varias repeticiones de tratamiento es limitada, hasta un máximo de 3 (consultar la sección 4.2).
En caso de retraso del crecimiento intrauterino, la decisión de continuar o reiniciar la administración de atosiban dependerá de la evaluación de la madurez fetal.

Durante la administración de atosiban y en caso de persistencia de las contracciones uterinas, se debe considerar la monitorización de las contracciones uterinas y de la frecuencia cardíaca fetal.
Atosiban, como antagonista de la oxitocina, puede facilitar teóricamente el relajamiento uterino y la hemorragia postparto, por lo que se debe controlar la pérdida de sangre después del parto. Sin embargo, durante los estudios clínicos no se observaron contracciones uterinas inadecuadas después del parto.

Se sabe que los embarazos múltiples y los medicamentos con actividad tocolítica como los bloqueantes del canal del calcio y betamiméticos, se asocian con un incremento del riesgo de edema pulmonar. Por lo tanto, atosiban debe usarse con precaución en casos de embarazos múltiples y/o administración concomitante de otros medicamentos con actividad tocolítica (ver sección 4.8).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Es improbable que atosiban esté implicado en la interacción medicamento-medicamento mediada por el citocromo P450, tal y como han mostrado las investigaciones *in vitro*, atosiban no es un substrato para el sistema citocromo P450, y no inhibe el metabolismo de fármacos por parte de las enzimas P450.

Se han realizado estudios de interacción con labetalol y betametasona en mujeres voluntarias sanas.
No se ha encontrado ninguna interacción clínicamente relevante entre atosiban y betametasona o labetalol.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Atosiban sólo se debe utilizar cuando se ha diagnosticado parto prematuro entre las 24 y las 33 semanas completas de gestación. Si durante el embarazo en curso la mujer está en periodo de lactancia, se debe entonces interrumpir la lactancia durante el tratamiento con atosiban, ya que la liberación de oxitocina durante la lactancia puede aumentar la contractilidad uterina, y puede contrarrestar el efecto tocolítico del tratamiento.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Lactancia

En los ensayos clínicos con atosiban no se observaron efectos sobre la lactancia. Se ha observado que pequeñas cantidades de atosiban pasan del plasma a la leche materna durante el amamantamiento.

Fertilidad

En los estudios de toxicidad embrio-fetal no se observaron efectos tóxicos con atosiban. No se han realizado estudios que abarquen la fertilidad y el desarrollo embrionario precoz (consultar la sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No relevante.

4.8. Reacciones adversas

Durante los ensayos clínicos, se observaron posibles reacciones adversas en la madre con el uso de atosiban. Durante los ensayos clínicos, en total, el 48% de las pacientes tratadas con atosiban presentaron reacciones adversas. Estas reacciones adversas fueron, en general, de intensidad leve. La reacción adversa notificado más frecuente en la madre es náusea (14%).

Durante los ensayos clínicos no se observaron reacciones adversas específicas en el recién nacido por el uso de atosiban. Las reacciones adversas en los recién nacidos estuvieron dentro del rango de variación normal y su incidencia fue similar a la observada en los grupos tratados con placebo o con beta-miméticos.

La frecuencia de las reacciones adversas se enumeran a continuación utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes (≥1/10); Frecuentes (≥1/100 a <1/10); Poco frecuentes (≥1/1.000 a<1/100); Raras (≥1/10.000 a <1/1.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente degravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raros**
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción alérgica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperglucemia		
Trastornos psiquiátricos			Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, Mareo		
Trastornos cardíacos		Taquicardia		
Trastornos vasculares		Hipotensión, Rubor		
Trastornos gastrointestinales	Nauseas	Vómitos		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Prurito, Exantema	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Hemorragia uterina. Atonía uterina
Trastornos generales		Reacción en el lugar	Pirexia	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

y alteraciones en el lugar de administración		de inyección		

Experiencia post-comercialización
Se han notificado eventos respiratorios post comercialización como disnea y edema pulmonar, asociados particularmente con la administración concomitante de otros medicamentos con actividad tocolítica, como los antagonistas del calcio y betamiméticos y/o en mujeres con embarazos múltiples.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Se han descrito pocos casos de sobredosis con atosiban, que no manifestaron signos ni síntomas específicos. No se conoce ningún tratamiento específico en caso de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos ginecológicos, código ATC: G02CX01

Mecanismo de acción

Este medicamento contiene atosiban (DCI), un péptido sintético ([Mpa^{1}, D-Tyr(Et)^{2}, Thr^{4},Orn^{8}]-oxitocina) que es un antagonista competitivo de los receptores de la oxitocina humana. En ratas y cobayas, se demostró que atosiban se une selectivamente a los receptores de la oxitocina y disminuye la frecuencia de las contracciones y el tono de la musculatura uterina, inhibiendo, como resultado, las contracciones uterinas. También se ha demostrado la unión de atosiban a los receptores de vasopresina y, a través de este mecanismo, la inhibición del efecto de la vasopresina. En animales, atosiban no produjo efectos cardiovasculares.

Efectos farmacodinámicos

En el parto prematuro humano, atosiban, a la dosis recomendada antagoniza las contracciones uterinas e induce el estado de reposo uterino. El inicio de la relajación del útero tras la administración de atosiban es rápido, las contracciones uterinas se reducen significativamente a los 10 minutos y se alcanza un estado de reposo uterino estable (≤ 4 contracciones/hora) durante 12 horas.
Los estudios clínicos de Fase III (estudios CAP-001) incluyen datos de 742 mujeres con diagnóstico de parto prematuro entre las 23 y 33 semanas de gestación, asignadas aleatoriamente al tratamiento con atosiban (de acuerdo con este documento) o con un β agonista (con titulación de la dosis).

Eficacia clínica y seguridad

Variable principal: El objetivo primario de eficacia fue la proporción de mujeres en las que se logró impedir el parto y que no necesitaron una tocolisis alternativa durante los 7 días siguientes al inicio del tratamiento. Los datos demuestran que en el 59,6% (n=201) y en el 47,7% (n=163) de mujeres tratadas con atosiban y β-agonistas (p=0,0004) respectivamente, se impidió el parto y no necesitaron de una tocolisis alternativa en los 7 días siguientes al inicio del tratamiento. La mayoría de los tratamientos fallidos en CAP-001 se produjeron por una mala tolerabilidad. Los tratamientos fallidos como consecuencia de la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

insuficiente eficacia fueron significativamente más frecuentes (p=0,0003) en las mujeres tratadas con atosiban (n=48, 14,2%) que con β-agonistas (n=20, 5,8%).
En el estudio CAP-001 se observó que la probabilidad de impedir el parto sin necesitar tocolíticos alternativos durante los 7 días siguientes al inicio del tratamiento en mujeres en edad gestacional de 24-28 semanas tratadas con atosiban y beta-miméticos era similar. Sin embargo, este hallazgo se basa en una muestra muy pequeña (n=129 pacientes).

Variables secundarias: Las variables secundarias de eficacia incluyen la proporción de mujeres en que se logró impedir el parto durante las 48 horas siguientes al inicio del tratamiento. No se observó ninguna diferencia entre los grupos tratados con atosiban y con beta-miméticos en relación a este parámetro.

La edad gestacional media (DE) en el momento del parto fue igual en ambos grupos: 35,6 (3,9) y 35,3 (4,2) semanas con atosiban y el agonistas β, respectivamente (p=0,37). La admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) fue similar en ambos grupos de tratamiento (aproximadamente un 30%), al igual que la duración de la estancia y el tratamiento de respiración asistida. El peso medio al nacer (DE) fue de 2.491 (813) gramos en el grupo de atosiban y de 2.461 (831) gramos en el del agonistas β (p=0,58).

No existieron diferencias aparentes respecto al efecto en la madre y en el feto entre los grupos tratados con atosiban o agonistas β, aunque los estudios clínicos no tienen el poder suficiente para demostrar una posible diferencia.

De las 361 mujeres tratadas con atosiban en los estudios de fase III, 73 recibieron al menos una repetición del tratamiento, 8 recibieron al menos 2 repeticiones del tratamiento y 2 recibieron 3 repeticiones del tratamiento (ver sección 4.4).

Puesto que la seguridad y la eficacia de atosiban en mujeres con una edad gestacional menor de 24 semanas completas no ha sido evaluada en estudios controlados y aleatorios, no se recomienda el tratamiento de atosiban en este grupo de pacientes (ver sección 4.3).

En un estudio controlado con placebo, la muerte fetal/neonatal fue de 5/295 (1,7%) en el grupo de placebo y 15/288 (5,2%) en el grupo de atosiban, de las cuales dos de ellos ocurrieron a los 5 y 8 meses de edad. De los 15 muertos del grupo de atosiban, 11 tuvieron lugar a una edad gestacional de 20 a 24 semanas, aunque la distribución en este grupo no fue equilibrada (19 mujeres en el grupo de atosiban y 4 en la de placebo). En las mujeres con edades gestacionales superiores a 24 semanas no se encontraron diferencias en la tasa de mortalidad (1,7% en el grupo de placebo y 1,5% en el grupo de atosiban).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En mujeres sanas no embarazadas que recibieron perfusiones de atosiban (10 a 300 microgramos/min. durante 12 horas), las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario aumentaron de forma proporcional a la dosis.

Distribución

Se observó que el aclaramiento, el volumen de distribución y la semivida eran independientes de la dosis.

En mujeres con parto prematuro tratadas con atosiban por perfusión (300 microgramos/min durante 6 a 12 horas), las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzaron en una hora a partir del comienzo de la perfusión (media 442 ± 73 ng/ml, rango: 298 a 533 ng/ml).

Una vez finalizada la perfusión, la concentración plasmática disminuyó rápidamente con una semivida inicial (Tα) y terminal (Tβ) de 0,21 ± 0,01 y 1,7 ± 0,3 horas, respectivamente. El valor medio del aclaramiento fue de 41,8 ± 8,2 litros/h. El valor medio del volumen de distribución fue de 18,3 ± 6,8 litros.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La unión de atosiban a las proteínas plasmáticas fue del 46 al 48% en mujeres embarazadas. Se desconoce si la fracción libre difiere sustancialmente en el compartimento fetal o maternal. Atosiban no se distribuye a los eritrocitos.
Atosiban atraviesa la barrera placentaria. Después de una perfusión de 300 microgramos/min en mujeres sanas embarazadas a término, el cociente de concentración fetal/materna de atosiban fue de 0.12.

Metabolismo o Biotransformación

Se identificaron dos metabolitos en el plasma y la orina humanos. La proporción entre las concentraciones plasmáticas del metabolito principal M1 (des-(Orn8, Gly-NH_2)-[Mpa1, DTyr(Et)2, Thr4]-oxitocina) y de atosiban fue de 1,4 y 2,8 en la segunda hora y al final de la perfusión, respectivamente. No se conoce si el M1 se acumula en los tejidos. Atosiban sólo se encuentra en pequeñas cantidades en la orina; su concentración urinaria esaproximadamente 50 veces menor que la del metabolito M1. Se desconoce la proporción de atosiban que se elimina en las heces. El metabolito principal M1 es aproximadamente 10 veces menos potente que atosiban para inhibir las contracciones uterinas inducidas por la oxitocina *in vitro*. El metabolito M1 se excreta en la leche materna (consultar la sección 4.6).

Eliminación

No existe experiencia con el tratamiento de atosiban en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Es probable que la insuficiencia renal no requiera un ajuste de dosis, ya que sólo se excreta una pequeña cantidad de atosiban en la orina. En pacientes con insuficiencia hepática, se debe usar atosiban con precaución (ver secciones 4.2 y 4.4).

Es improbable que atosiban inhiba las isoformas hepáticas del citocromo P450 en el hombre (ver sección 4.5).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se observaron efectos sistémicos tóxicos durante los estudios de toxicidad intravenosos de dos semanas de duración (en ratas y perros), con dosis aproximadamente 10 veces más elevadas que la dosis terapéutica humana, ni durante los estudios de toxicidad de tres meses de duración en ratas y perros (hasta 20 mg/kg/día s.c.). La dosis subcutánea más elevada de atosiban que no produjo efectos adversos fue de aproximadamente el doble de la dosis terapéutica humana.

No se han realizado estudios que cubran la fertilidad y el desarrollo embrionario precoz. Los estudios de toxicidad en la reproducción, con administración desde la implantación hasta el último estadío del embarazo, no mostraron efectos en las madres ni en los fetos. La exposición fetal en la rata fue de aproximadamente 4 veces la del feto humano durante las perfusiones intravenosas en mujeres. Los estudios con animales han demostrado una inhibición de la secreción láctica, como se esperaba de la inhibición del efecto de la oxitocina.

En las pruebas *in vitro e in vivo*, atosiban no resultó oncogénico ni mutagénico.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol.
Acido clorhídrico concentrado.
Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

A falta de estudios de compatibilidad, esta especialidad farmacéutica no debe combinarse con otras excepto las mencionadas en la sección 6.6..

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.3. Periodo de validez

4 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2°C - 8°C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento y tras su dilución, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio incoloro (tipo I) cerrado con tapón de goma de bromobutilo de color gris, y sellado con precinto desprendible de aluminio en color azul.

Cada envase contiene 1 o 5 viales. Cada vial contiene 5 ml de solución.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Los viales deben inspeccionarse visualmente antes de administrar su contenido para detectar lapresencia de partículas o decoloración.

Preparación de la solución para perfusión intravenosa:

Para la perfusión intravenosa posterior a la administración en bolo, Atosiban Altan 37,5 mg/5 ml, concentrado para solución para perfusión debe diluirse en una de las siguientes soluciones:

- solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para inyección
- solución Ringer de lactato
- solución de glucosa al 5% p/v.

Extraer 10 ml de solución de una bolsa de perfusión de 100 ml y desechar. Reemplazar con 10 ml de Atosiban Altan 37,5 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión de dos viales de 5 ml para obtener una concentración de atosiban de 75 mg en 100 ml.

La solución tras la dilución es una solución clara, incolora sin partículas.

La perfusión de carga se administra infundiendo la solución antes preparada a una velocidad de 24 ml/hora (es decir, 18 mg/hora) durante el período de 3 horas, bajo la supervisión médica adecuada en una unidad de obstetricia. Después de este tiempo, la velocidad de perfusión se reduce a 8 ml/hora.

Preparar nuevas bolsas de 100 ml de la misma forma para continuar la perfusión.

Si se utiliza una bolsa de perfusión con un volumen distinto, se debe realizar un cálculo proporcional para preparar la solución.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Para lograr una dosificación adecuada, se recomienda utilizar un dispositivo de control de la perfusión para ajustar la velocidad de flujo en gotas/min. Una cámara de microgoteo intravenosa puede proporcionar un intervalo de velocidades de perfusión adecuado para los niveles de dosis de Atosiban Altan recomendados.

Si es necesaria la administración simultánea de otros fármacos intravenosos, es posible compartir la cánula intravenosa o bien, se puede utilizar otro sitio de administración intravenosa. Esto permite el control continuo independiente de la velocidad de perfusión.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Altan Pharmaceuticals, S.A.
C/Cólquide, Nº6, Portal 2, 1ª Planta, Oficina F. Edificio Prisma
28231 Las Rozas (Madrid)
España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

79314

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Diciembre 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2020

"La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/"

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios