

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. 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.

Tras la dilución, la concentración de atosiban es de 0,75 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, vea la sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución transparente e incolora sin partículas.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Atosiban está indicado para retrasar el parto prematuro inminente en mujeres adultas embarazadas con:

- contracciones uterinas regulares de al menos 30 segundos de duración a una frecuencia de  $\geq 4$  cada 30 minutos;
- una dilatación cervical de 1 a 3 cm (0 a 3 para las nulíparas) y borrado en  $\geq 50$  %;
- una edad gestacional de 24 a 33 semanas completas;
- una frecuencia cardíaca normal del feto.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

Un médico con experiencia en el tratamiento de partos prematuros debe iniciar y mantener el tratamiento con atosiban.

Atosiban se administra por vía intravenosa en tres etapas sucesivas: una dosis en bolo inicial (6,75 mg) de la solución inyectable atosiban 6,75 mg/0,9 ml; seguida de inmediato por una perfusión continua de una dosis elevada (perfusión de carga de 300 microgramos/min) del concentrado para solución para perfusión atosiban 37,5 mg/5 ml durante tres horas; seguida por una dosis más baja del concentrado para solución para perfusión atosiban 37,5 mg/5 ml (perfusión subsiguiente de 100 microgramos/min) hasta 45 horas.

La duración del tratamiento no debería exceder las 48 horas. Preferiblemente, la dosis total administrada durante el curso completo de la terapia con atosiban no debería exceder los 330,75 mg de atosiban.

La terapia intravenosa con la inyección en bolo inicial de la solución inyectable atosiban 6,75 mg/0,9 ml (vea el Resumen de las características de este medicamento) se debe comenzar tan pronto como sea posible después del diagnóstico del parto prematuro. Una vez inyectado el bolo, proceda con la perfusión. En caso de que las contracciones uterinas persistan durante el tratamiento con atosiban, se debe considerar una terapia alternativa.

La siguiente tabla muestra la posología completa de la inyección en bolo seguida de la perfusión:

Paso	Régimen	Velocidad de perfusión	Dosis de atosiban
------	---------	------------------------	-------------------

1	Se administra una inyección en bolo intravenosa de 0,9 ml durante 1 minuto	No aplica	6,75 mg
2	Perfusión de carga intravenosa durante 3 horas	24 ml/hora (300 µg/min)	54 mg
3	Perfusión subsiguiente intravenosa hasta 45 horas	8 ml/hora (100 µg/min)	Hasta 270 mg

#### Repetición del tratamiento

En caso de que sea necesario repetir el tratamiento con atosiban, este también debería comenzar con una inyección en bolo de la solución inyectable atosiban 6,75 mg/0,9 ml seguida de una perfusión con concentrado para solución para perfusión atosiban 37,5 mg/5 ml.

#### *Pacientes con insuficiencia renal o hepática*

No hay experiencia con el tratamiento de atosiban en pacientes con función hepática o renal dañada. Es probable que la insuficiencia renal no requiera un ajuste de la dosis, ya que solo una pequeña cantidad de atosiban se elimina en la orina. En pacientes con función hepática dañada, atosiban se debe utilizar con precaución.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de atosiban en mujeres embarazadas menores de 18 años. No hay datos disponibles.

#### Forma de administración

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

### **4.3 Contraindicaciones**

Atosiban no se debe utilizar en las siguientes situaciones :

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formulación enumerados en la sección 6.1;
- edad gestacional inferior a 24 o superior a 33 semanas completas;
- ruptura prematura de las membranas > 30 semanas de gestación;
- frecuencia cardíaca anormal del feto;
- hemorragia uterina anteparto que requiera un parto inmediato;
- eclampsia y preeclampsia grave que requiera el parto;
- muerte fetal intrauterina;
- sospecha de infección intrauterina;
- placenta previa;
- desprendimiento prematuro de la placenta;
- cualquier otra condición de la madre o el feto en la que la continuación del embarazo sea peligrosa.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Cuando se usa atosiban en pacientes en quienes no se puede excluir la ruptura prematura de las membranas, los beneficios de retrasar el parto se deben sopesar frente al posible riesgo de corioamnionitis.

No hay experiencia con el tratamiento de atosiban en pacientes con función hepática o renal dañada.

Es probable que la insuficiencia renal no requiera un ajuste de la dosis, ya que solo una pequeña cantidad de atosiban se elimina en la orina. En pacientes con función hepática dañada, atosiban se debe utilizar con precaución (vea las secciones 4.2 y 5.2).

La experiencia clínica en torno al uso de atosiban en embarazos múltiples o en el grupo de edad gestacional

de entre 24 y 27 semanas todavía es limitada debido a la cantidad reducida de pacientes tratadas. Por lo tanto, el beneficio de atosiban en estos subgrupos es incierto.

Es posible repetir el tratamiento con atosiban, pero la experiencia clínica disponible es limitada con múltiples repeticiones del tratamiento, hasta 3 repeticiones del tratamiento (vea la sección 4.2). En caso de retraso del crecimiento intrauterino, la decisión de continuar o reiniciar la administración de atosiban depende de la evaluación de la madurez fetal.

Se debe considerar la supervisión de las contracciones uterinas y de la frecuencia cardíaca del feto durante la administración de atosiban y en caso de persistencia de las contracciones uterinas.

Como antagonista de la oxitocina, en teoría, atosiban puede facilitar la relajación uterina y el sangrado posparto, por lo tanto, se debe controlar la pérdida de sangre después del parto. Sin embargo, en los ensayos clínicos no se observó la contracción inadecuada del útero después del parto.

Se conoce que el embarazo múltiple y los medicamentos con acción tocolítica como bloqueadores de los canales de calcio y betamiméticos están asociados con un mayor riesgo de edema pulmonar. Por lo tanto, atosiban se debe utilizar con precaución en caso de embarazo múltiple o de la administración concomitante de otros medicamentos con acción tocolítica (vea la sección 4.8).

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Es improbable que atosiban esté involucrado en interacciones farmacológicas mediadas por el citocromo P450, ya que las investigaciones *in vitro* han demostrado que atosiban no es un sustrato para el sistema del citocromo P450 y no inhibe las enzimas del citocromo P450 que metabolizan los fármacos.

Se realizaron estudios de interacción con labetalol y betametasona en mujeres voluntarias sanas. No se encontró ninguna interacción clínicamente relevante entre atosiban y betametasona o labetalol.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Atosiban solo debe utilizarse con un diagnóstico de parto prematuro entre las 24 y 33 semanas completas de gestación.

##### Lactancia

Si, durante el embarazo, la mujer ya está en periodo de lactancia, entonces debería interrumpir la lactancia durante el tratamiento con atosiban, ya que la liberación de oxitocina durante el amamantamiento puede aumentar la contractilidad uterina y contrarrestar el efecto de la terapia tocolítica.

En los ensayos clínicos con atosiban no se observaron efectos en la lactancia. Se ha demostrado que pequeñas cantidades de atosiban pasan del plasma a la leche materna de mujeres en etapa de lactancia.

##### Fertilidad

Los estudios de toxicidad embrionaria y fetal no mostraron efectos tóxicos de atosiban. No se realizaron estudios que abordaran la fertilidad y el desarrollo embrionario precoz (vea la sección 5.3).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No relevante.

#### **4.8 Reacciones adversas**

Se describieron posibles reacciones adversas del atosiban para la madre durante el uso de atosiban en ensayos clínicos. En total, el 48 % de las pacientes tratadas con atosiban experimentaron reacciones adversas durante los ensayos clínicos. En general, las reacciones adversas observadas fueron de una severidad leve. La reacción adversa que se informó con mayor frecuencia en la madre fueron las náuseas

(14 %).

Para el recién nacido, los ensayos clínicos no revelaron ninguna reacción adversa específica de atosiban. Las reacciones adversas en el niño estuvieron en el rango de variación normal y fueron comparables con las incidencias en los grupos de placebo y betamimético.

Las reacciones adversas mencionadas a continuación se encuentran agrupadas, según su frecuencia, en: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes (de  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras (de  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<b>Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA)</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción alérgica
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hiperglicemia		
Trastornos psiquiátricos			Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza, mareos		
Trastornos cardiacos		Taquicardia		
Trastornos vasculares		Hipotensión, sofoco		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Prurito, erupción cutánea	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Hemorragia uterina, atonía uterina
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacción en el lugar de la inyección	Pirexia	

#### Experiencia poscomercialización:

En el periodo poscomercialización se han informado eventos respiratorios como la disnea y el edema pulmonar, en particular relacionados con la administración concomitante de otros medicamentos con acción tocolítica, como antagonistas del calcio y betamiméticos o en mujeres con embarazo múltiple.

#### 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 pide a los profesionales sanitarios que informen sobre cualquier sospecha de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

#### **4.9 Sobredosis**

Se informaron pocos casos de sobredosis de atosiban y ocurrieron sin señales ni síntomas específicos. No existe 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 (INN), un péptido sintético ([Mpa<sup>1</sup>, D-Tyr(Et)<sup>2</sup>, Thr<sup>4</sup>, Orn<sup>8</sup>]-oxitocina) que es un antagonista competitivo de los receptores de la oxitocina humana. En ratas y cobayas, se demostró que atosiban se une a los receptores de la oxitocina y disminuye la frecuencia de las contracciones y el tono de la musculatura uterina y, de esta forma, inhibe las contracciones uterinas. También se demostró 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 (en 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 de forma significativa a los 10 minutos y se alcanza un estado de reposo uterino estable ( $\leq 4$  contracciones/hora) durante 12 horas.

#### Eficacia y seguridad clínica

Los ensayos 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 de manera aleatoria al tratamiento con atosiban (de acuerdo con este documento) o un agonista  $\beta$  (con titulación de la dosis).

*Variable principal:* el primer parámetro de valoración de la eficacia fue la proporción de mujeres en las que se logró impedir el parto y que no necesitaron una tocólisis 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 las mujeres tratadas con atosiban y el agonista  $\beta$  (p=0,0004) respectivamente, se impidió el parto y no necesitaron de una tocólisis 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 eficacia insuficiente fueron significativamente más frecuentes (p=0,0003) en las mujeres tratadas con atosiban (n=48, 14,2 %) que con agonistas  $\beta$  (n=20, 5,8 %).

En los estudios CAP-001 se observó que la probabilidad de impedir el parto sin necesitar tocolíticos alternativos durante los 7 días siguientes al inicio del tratamiento era similar en mujeres en edad gestacional de 24 a 28 semanas tratadas con atosiban y con betamiméticos. Sin embargo, este hallazgo se basa en una muestra muy pequeña (n=129 pacientes).

*Variabes secundarias:* los parámetros secundarios de valoración de la 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 betamiméticos 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 para los grupos con atosiban y el agonista  $\beta$ , respectivamente (p=0,37). La admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) fue similar en ambos grupos de tratamiento (alrededor de un 30 %), al igual que la duración de la estancia y el tratamiento de respiración asistida. El peso medio al nacer (DE) fue de 2491 (813) gramos en el grupo de atosiban y de 2461 (831) gramos en el del agonista  $\beta$  (p=0,58).

Al parecer, no existen diferencias respecto al efecto en la madre y en el feto entre los grupos tratados con atosiban o el agonista  $\beta$ , aunque los estudios clínicos no fueron lo bastante significativos para demostrar una posible diferencia.

De las 361 mujeres tratadas con atosiban en los estudios de fase III, 73 repitieron el tratamiento al menos una vez, 8 lo repitieron al menos 2 veces y 2 lo repitieron 3 veces (vea la sección 4.4).

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

En un estudio controlado con placebo, la muerte fetal/del bebé fue de 5/295 (1,7 %) en el grupo de placebo y de 15/288 (5,2 %) en el grupo de atosiban, dos de ellas ocurrieron a los 5 y 8 meses de edad. De las 15 muertes del grupo de atosiban, 11 ocurrieron a una edad gestacional de 20 a 24 semanas, aunque la distribución de pacientes en este subgrupo no fue equilibrada (19 mujeres en el grupo de atosiban y 4 en el de placebo). Para las mujeres en 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 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  $442 \pm 73$  ng/ml, rango: 298 a 533 ng/ml).

Una vez finalizada la perfusión, la concentración plasmática disminuyó con rapidez, con una semivida inicial ( $t_{\alpha}$ ) y terminal ( $t_{\beta}$ ) de  $0,21 \pm 0,01$  y  $1,7 \pm 0,3$  horas, respectivamente. El valor medio del aclaramiento fue de  $41,8 \pm 8,2$  litros/hora.

### Distribución

El valor medio del volumen de distribución fue de  $18,3 \pm 6,8$  litros.

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 y 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.

### Biotransformación

Se identificaron dos metabolitos en el plasma y la orina humanos. La proporción entre las concentraciones plasmáticas del metabolito principal M1 (des-(Orn<sup>8</sup>, Gly-NH<sup>9</sup>)-[Mpa<sup>1</sup>, D-Tyr(Et)<sup>2</sup>, Thr<sup>4</sup>]-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.

### Eliminación

Atosiban solo se encuentra en pequeñas cantidades en la orina; su concentración urinaria es unas 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 unas 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 (vea la sección 4.6).

### Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No hay experiencia con el tratamiento de atosiban en pacientes con función hepática o renal dañada. Es probable que la insuficiencia renal no requiera un ajuste de la dosis, ya que solo una pequeña cantidad de atosiban se elimina en la orina. En pacientes con función hepática dañada, atosiban se debe utilizar con precaución (vea las secciones 4.2 y 4.4).

### Linealidad/no linealidad

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

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

#### Relación farmacocinética/farmacodinámica

Es improbable que atosiban inhiba las isoformas del citocromo P450 hepático en humanos (vea la sección 4.5).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se observaron efectos sistémicos tóxicos durante los estudios de toxicidad intravenosa de dos semanas de duración (en ratas y perros), con dosis alrededor de 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 alrededor del doble de la dosis terapéutica humana.

No se realizaron estudios que abordaran la fertilidad y el desarrollo embrionario precoz. Los estudios de toxicidad para la reproducción, con administración desde la implantación hasta el último estadio del embarazo, no mostraron efectos en las madres ni en los fetos. La exposición fetal en la rata fue de unas 4 veces más que 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 por 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  
Ácido clorhídrico  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años

Una vez que se haya abierto el vial, la dilución debe realizarse de inmediato.  
La solución diluida para la administración intravenosa se debe usar dentro de las 24 horas posteriores a la preparación.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en la nevera (entre 2 °C y 8 °C).  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.  
Para leer las condiciones de conservación tras la primera apertura y la dilución del medicamento, vea la sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Cada vial de concentrado para solución para perfusión contiene 5 ml de solución, lo que corresponde a 37,5 mg de atosiban.

Viales de vidrio incoloro, transparente y borosilicatado (tipo I) sellados con tapón de goma de bromobutilo siliconizado gris, tipo I, y precinto de polipropileno y aluminio.

Cada envase contiene un vial.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Debe efectuarse una inspección visual de los viales para detectar posibles partículas y cambios de color antes de su administración.

Preparación de la solución para la perfusión intravenosa inicial.

Para la perfusión intravenosa, después de la dosis en bolo, se debe diluir el concentrado para solución para perfusión atosiban 37,5 mg/5 ml en una de las siguientes soluciones:

- solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %)
- solución de Ringer lactato
- solución de glucosa al 5 % p/v

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

El producto reconstituido es una solución transparente e incolora sin partículas.

La perfusión de carga se administra al perfundir 24 ml/hora (es decir, 18 mg/h) de la solución preparada anterior durante un período de 3 horas bajo la supervisión médica competente en una unidad obstétrica. Después de tres horas, la velocidad de perfusión se reduce a 8 ml/hora.

Preparar nuevas bolsas de 100 ml de la misma manera que se describió antes para permitir que la perfusión sea continua.

Si se utiliza una bolsa de perfusión de un volumen diferente, se debe realizar un cálculo proporcional para la preparación.

Para lograr una dosificación precisa, se recomienda utilizar un dispositivo de perfusión controlada para ajustar la velocidad de flujo en gotas/min. Una cámara de microgotero intravenosa puede proporcionar un rango de velocidad de perfusión conveniente dentro de los niveles de dosis recomendada para atosiban.

Si es necesario administrar otros medicamentos de manera intravenosa al mismo tiempo, se puede compartir la cánula intravenosa o se puede usar otro lugar para la administración intravenosa. Esto permite el control independiente y continuo de la velocidad de perfusión.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Hybio Pharmaceutical Germany GmbH  
Bird & Bird LLP  
Maximiliansplatz 22, Altstadt-Lehel  
80333 Munich  
Alemania

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Febrero 2020

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Septiembre 2019