ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atosiban SUN 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 (sotto forma di acetato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).
Soluzione chiara, incolore, senza particelle.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Atosiban viene somministrato per via endovenosa in tre fasi successive: una dose iniziale somministrata in bolo (6,75 mg), preparata con atosiban 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 37,5 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa per tre ore e successivamente da una dose minore di atosiban 37,5 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa (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 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 SUN 37,5 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa). Nel caso di persistenza delle contrazioni uterine nel corso del trattamento con atosiban, 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 iniezione in bolo endovenoso 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 fino a 45 ore per via endovenosa	8 ml/ora (100 µg/min)	Fino a 270 mg

Trattamento successivo

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

Popolazioni speciali

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 in donne in stato di gravidanza di età inferiore a 18 anni non è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

Atosiban 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 per la 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 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 (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 24a e la 27a settimana, a causa di un esiguo numero di pazienti sottoposte a trattamento. Il beneficio di atosiban in tali sottogruppi è pertanto incerto.

E' possibile effettuare un trattamento successivo con atosiban, 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 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 d'interazione

E' poco probabile 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 medicinali.

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

Gravidanza

Atosiban deve essere usato solo quando il travaglio pre-termine è stato diagnosticato tra le settimane complete di gestazione 24 e 33.

Allattamento

Se durante la gravidanza la donna sta già allattando per un precedente parto, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con atosiban, 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.

Fertilità

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

Riassunto del profilo di sicurezza

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.

Tabella delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse sotto riportate è definita secondo la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥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				Reazioni allergiche
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	Febbre	

Esperienza dopo la commercializzazione

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

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 riportato nell'allegato V.

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 SUN contiene atosiban (INN), un peptide sintetico ([Mpa^{1},D-Tyr(Et)^{2},Thr^{4},Orn^{8}]-ossitocina) antagonista competitivo dell'ossitocina umana a livello dei recettori. I risultati degli studi condotti nei ratti e nelle cavie dimostrano 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. E' stata inoltre riscontrata la capacità di atosiban di legarsi 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 la 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 23a-33a settimana di gestazione; le pazienti sono state randomizzate a ricevere atosiban (secondo lo schema posologico indicato) o un β-agonista (alla dose titolata).

Endpoint principale: l'endpoint principale per la valutazione dell'efficacia del medicinale 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 24a-28a settimana di gestazione, con atosiban e con beta-mimetici. Tuttavia, questi risultati si basano su un campione molto piccolo (n=129 pazienti).

Endpoint secondari: gli endpoint 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 Terapia Intensiva Neonatale (TIN) 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 decessi fetali/infantili è stato di 5/295 (1,7%) nel gruppo trattato con placebo e di 15/288 (5,2%) nel gruppo trattato con atosiban, di cui due sono avvenuti a cinque e otto mesi di età. Undici dei 15 decessi verificatisi nel gruppo atosiban sono riferiti a gravidanze con età gestazionale tra la 20a e la 24a 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, valutate mediante infusione di atosiban (da 10 a 300 microgrammi/min per un periodo di 12 ore) in soggetti sani e non in stato di gravidanza, aumentano proporzionalmente alla dose.

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

Assorbimento

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 riduce rapidamente con un'emivita iniziale (t_α) e finale (t_β) rispettivamente di 0,21 ± 0,01 e 1,7 ± 0,3 ore. Il valore medio della clearance è di 41,8 ± 8,2 litri/h.

Distribuzione

Il valore medio del volume di distribuzione è di 18,3 ± 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.

Biotrasformazione

Nel plasma e nell'urina di soggetti umani sono stati identificati due metaboliti. Il rapporto fra le concentrazioni plasmatiche del metabolita principale M1 (des-(Orn^{8}, Gly-NH_2 ^{9}) -29)-[Mpa^{1}, D-Tyr(Et)^{2}, Thr^{4}]-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.

Eliminazione

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).

Pazienti con compromissione 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 (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

E' poco probabile 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, condotti 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 massima dose 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 oncogeni né mutageni nei test effettuati sia *in vitro* sia *in vivo*.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Acido cloridrico 1M
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 medicinale deve essere usato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Un flaconcino contiene 0,9 ml di soluzione iniettabile, corrispondente a 6,75 mg di atosiban.
Flaconcino tubolare incolore in vetro (di tipo I) con tappo a flangia in gomma bromobutilica di colore grigio, sigillato con ghiera a strappo in alluminio di colore viola.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione, i flaconcini devono essere controllati visivamente per individuare l'eventuale presenza di particelle e il cambiamento di colore.

Preparazione dell'iniezione endovenosa iniziale:
Prelevare 0,9 ml da un flaconcino, etichettato 0,9 ml, di atosiban 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 6,75 mg/0,9 ml, soluzione iniettabile, deve essere utilizzato immediatamente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Paesi Bassi

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

EU/1/13/852/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31 Luglio 2013
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali http://www.ema.europa.eu.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 5 ml di soluzione contiene 37,5 mg di atosiban (sotto forma di acetato).
Ogni ml di soluzione contiene 7,5 mg di atosiban.

Dopo diluizione, la concentrazione di atosiban è di 0,75 mg/ml.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione endovenosa (concentrato sterile).
Soluzione chiara, incolore, senza particelle.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Atosiban viene somministrato per via endovenosa in tre fasi successive: una dose iniziale somministrata in bolo (6,75 mg), preparata con atosiban 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 37,5 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa per tre ore e successivamente da una dose minore di atosiban 37,5 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa (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 non deve, di norma, superare i 330,75 mg di atosiban.

La terapia endovenosa mediante l'iniezione del bolo iniziale di atosiban 6,75 mg/0,9 ml soluzione iniettabile (vedere il relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto), 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. Nel caso di persistenza delle contrazioni uterine nel corso del trattamento con atosiban, 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 iniezione in bolo endovenoso 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 fino a 45 ore per via endovenosa	8 ml/ora (100 µg/min)	Fino a 270 mg

Trattamento successivo

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

Popolazioni speciali

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 in donne in stato di gravidanza di età inferiore a 18 anni non è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

Atosiban 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 per la 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 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 (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 24a e la 27a settimana, a causa di un esiguo numero di pazienti sottoposte a trattamento. Il beneficio di atosiban in tali sottogruppi è pertanto incerto.

E' possibile effettuare un trattamento successivo con atosiban, 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 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 d'interazione

E' poco probabile 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 medicinali.

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

Gravidanza

Atosiban deve essere usato solo quando il travaglio pre-termine è stato diagnosticato tra le settimane complete di gestazione 24 e 33.

Allattamento

Se durante la gravidanza la donna sta già allattando per un precedente parto, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con atosiban, 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.

Fertilità

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

Riassunto del profilo di sicurezza

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.

Tabella delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse sotto riportate è definita secondo la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥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				Reazioni allergiche
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	Febbre	

Esperienza dopo la commercializzazione

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

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 riportato nell'allegato V.

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 SUN contiene atosiban (INN), un peptide sintetico ([Mpa^1,D-Tyr(Et)^2,Thr^4,Orn^8]-ossitocina) antagonista competitivo dell'ossitocina umana a livello dei recettori. I risultati degli studi condotti nei ratti e nelle cavie dimostrano 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. E' stata inoltre riscontrata la capacità di atosiban di legarsi 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 la 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 23a-33a settimana di gestazione; le pazienti sono state randomizzate a ricevere atosiban (secondo lo schema posologico indicato) o un β-agonista (alla dose titolata).

Endpoint principale: l'endpoint principale per la valutazione dell'efficacia del medicinale 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 24a-28a settimana di gestazione, con atosiban e con beta-mimetici. Tuttavia, questi risultati si basano su un campione molto piccolo (n=129 pazienti).

Endpoint secondari: gli endpoint 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 Terapia Intensiva Neonatale (TIN) 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 decessi fetali/infantili è stato di 5/295 (1,7%) nel gruppo trattato con placebo e di 15/288 (5,2%) nel gruppo trattato con atosiban, di cui due sono avvenuti a cinque e otto mesi di età. Undici dei 15 decessi verificatisi nel gruppo atosiban sono riferiti a gravidanze con età gestazionale tra la 20a e la 24a 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, valutate mediante infusione di atosiban (da 10 a 300 microgrammi/min per un periodo di 12 ore) in soggetti sani e non in stato di gravidanza, aumentano proporzionalmente alla dose.

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

Assorbimento

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 riduce rapidamente con un'emivita iniziale (t_α) e finale (t_β) rispettivamente di 0,21 ± 0,01 e 1,7 ± 0,3 ore. Il valore medio della clearance è di 41,8 ± 8,2 litri/h.

Distribuzione

Il valore medio del volume di distribuzione è di 18,3 ± 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.

Biotrasformazione

Nel plasma e nell'urina di soggetti umani sono stati identificati due metaboliti. Il rapporto fra le concentrazioni plasmatiche del metabolita principale M1 (des-(Orn^{8}, Gly-NH_2 ^{9}) -29)-[Mpa^{1}, D-Tyr(Et)^{2}, Thr^{4}]-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.

Eliminazione

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).

Pazienti con compromissione 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 (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

E' poco probabile 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, condotti 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 massima dose 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 oncogeni né mutageni nei test effettuati sia *in vitro* sia *in vivo*.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Acido cloridrico 1M
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Una volta aperto il flaconcino, la soluzione diluita deve essere preparata immediatamente.
La soluzione diluita per la somministrazione endovenosa deve essere usata entro 24 h dalla preparazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura e diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Un flaconcino di concentrato per soluzione per infusione endovenosa contiene 5 ml di soluzione, corrispondente a 37,5 mg di atosiban.
Flaconcino tubolare incolore in vetro (di tipo I) con tappo a flangia in gomma bromobutilica di colore grigio, sigillato con ghiera a strappo in alluminio di colore viola.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione, i flaconcini devono essere controllati visivamente per individuare l'eventuale presenza di particelle e il cambiamento di colore.

<u>Preparazione della soluzione per l'infusione endovenosa:</u>

L'infusione endovenosa, successiva alla somministrazione in bolo, richiede la diluizione del concentrato per soluzione per infusione endovenosa di atosiban 37,5 mg/5 ml in una delle seguenti soluzioni:
- soluzione iniettabile di Sodio Cloruro 9 mg/ml (0,9%)
- soluzione di Ringer lattato
- soluzione di glucosio al 5% p/v

Prelevare 10 ml di soluzione da una sacca per infusione da 100 ml ed eliminarla. Sostituire detta soluzione con 10 ml di concentrato per soluzione per infusione endovenosa di atosiban 37,5 mg/5 ml ottenuta da 2 flaconcini da 5 ml, ottenendo così una concentrazione di 75 mg di atosiban in 100 ml.

Il medicinale ricostituito è una soluzione chiara, incolore, senza evidenza di particelle.

L'infusione di carico si ottiene mediante somministrazione, per un periodo di 3 ore, della soluzione così preparata, alla velocità di 24 ml/ora (corrispondente a 18 mg/ora), sotto stretto controllo medico in reparto di ostetricia. Al termine delle 3 ore ridurre la velocità di infusione a 8 ml/ora.

Per continuare l'infusione preparare nuove sacche da 100 ml seguendo il procedimento sopra descritto.

Se si utilizza una sacca per infusione di volume diverso, occorre effettuare un calcolo proporzionale per la preparazione della soluzione.

Per ottenere un dosaggio accurato, si raccomanda di usare un dispositivo per infusione controllata, al fine di regolare la velocità del flusso in gocce/minuto. Una camera di gocciolamento con microgoccimetro per infusione endovenosa può fornire un intervallo di infusione conveniente entro i livelli di atosiban raccomandati.

Se occorre somministrare contemporaneamente altri medicinali per via endovenosa, è possibile condividere la cannula impiegata per la somministrazione endovenosa o cambiare il sito di somministrazione endovenosa. Ciò consente di mantenere un controllo indipendente e continuo della velocità di infusione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Paesi Bassi

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

EU/1/13/852/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31 Luglio 2013
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
PAESI BASSI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.
Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml soluzione iniettabile
atosiban

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo, acido cloridrico 1M, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 flaconcino (6,75 mg/0,9 ml)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Solo per uso endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non usare se l‘involucro termoretraibile è manomesso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Una volta aperto il flaconcino, si raccomanda di usare immediatamente la soluzione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Paesi Bassi

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

EU/1/13/852/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN

NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Flaconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml preparazione iniettabile
atosiban
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,9 ml (6,75 mg/0,9 ml)

6. ALTRO

EU/1/13/852/001

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione
atosiban

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino da 5 ml di soluzione contiene 37,5 mg di atosiban (come acetato).
Ogni ml di soluzione contiene 7,5 mg di atosiban.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo, acido cloridrico 1M, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione.

1 flaconcino (7,5 mg/ml)

Quando diluito come raccomandato fornisce 0,75 mg/ml.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso endovenoso dopo diluizione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non usare se l‘involucro termoretraibile è manomesso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
La soluzione diluita deve essere usata entro 24 ore.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Paesi Bassi

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

EU/1/13/852/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Flaconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml concentrato sterile
atosiban
e.v. dopo diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 ml (7,5 mg/ml)

6. ALTRO

EU/1/13/852/002

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml soluzione iniettabile
atosiban

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, all'ostetrica o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Atosiban SUN e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Atosiban SUN
3. Come usare Atosiban SUN
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Atosiban SUN
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Atosiban SUN e a cosa serve

Atosiban SUN contiene atosiban. Atosiban SUN si usa per ritardare la nascita prematura del suo bambino. Atosiban SUN si usa in donne adulte in stato di gravidanza tra la 24a e la 33a settimana di gravidanza.

Atosiban SUN agisce riducendo l'intensità delle contrazioni uterine. Inoltre rallenta la frequenza delle contrazioni. Agisce bloccando gli effetti di un ormone naturale del corpo chiamato "ossitocina" che provoca le contrazioni uterine.

2. Cosa deve sapere prima di usare Atosiban SUN

Non usi Atosiban SUN
- Se è allergica ad atosiban o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se è in stato di gravidanza da meno di 24 settimane.
- Se è in stato di gravidanza da più di 33 settimane.
- Se ha la rottura delle acque (rottura prematura delle membrane) dopo la 30a settimana completa di gestazione.
- Se il bambino (il feto) ha una frequenza cardiaca anomala.
- Se ha un'emorragia vaginale che, a giudizio del medico, richieda parto immediato.
- Se soffre di una condizione chiamata "grave pre-eclampsia" che, secondo il giudizio del medico, richieda parto immediato. La grave pre-eclampsia è una condizione in cui si ha pressione sanguigna elevata, ritenzione di liquidi e/o presenza di proteine nelle urine.
- Se soffre di una condizione chiamata "eclampsia" che è simile alla "grave pre-eclampsia" ma con l'aggiunta di convulsioni. Questa condizione richiede parto immediato.
- In caso di morte del feto.
- Se ha o si sospetta che abbia un'infezione dell'utero.
- Se la placenta copre il canale del parto.
- In caso di distacco placentare dalla parete dell'utero.

- In qualsiasi altra condizione per lei o per il feto in cui la continuazione della gravidanza risulti pericolosa.

Non usi Atosiban SUN se si trova in una delle condizioni sopra descritte. Se non è sicura, chieda al medico, all'ostetrica o al farmacista prima di usare Atosiban SUN.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, all'ostetrica o al farmacista prima di usare Atosiban SUN:
- Se pensa di avere avuto la rottura delle acque (rottura prematura delle membrane).
- Se soffre di disturbi renali o epatici.
- Se la gravidanza è tra la 24a e la 27a settimana.
- Se la gravidanza è multipla.
- Se le contrazioni si ripetono, il trattamento con Atosiban SUN può essere ripetuto per altre 3 volte.
- Se il feto è piccolo rispetto alla fase della gravidanza.
- Dopo il parto, l'utero potrebbe avere una capacità di contrazione ridotta. Questo può causare emorragie.
- Se ha una gravidanza gemellare e/o sta assumendo medicinali che possono ritardare la nascita del suo bambino, come i medicinali usati per la pressione sanguigna alta. Queste condizioni possono aumentare il rischio di edema polmonare (accumulo di liquido nei polmoni).

Se si trova in una delle condizioni sopra descritte, o se non è sicura, si rivolga al medico, all'ostetrica o al farmacista prima di usare Atosiban SUN.

Bambini e adolescenti
Atosiban SUN non è stato studiato in donne in stato di gravidanza di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Atosiban SUN
Informi il medico, l'ostetrica o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione, compresi medicinali di origine vegetale.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza o se sta allattando per un precedente parto, deve smettere di allattare mentre è in trattamento con Atosiban SUN.

3. Come usare Atosiban SUN

Atosiban SUN è un medicinale per uso esclusivamente ospedaliero, che le verrà somministrato solo dal medico, infermiere od ostetrica. Loro decideranno la quantità necessaria per lei, e si assicureranno che la soluzione sia limpida e senza particelle.

Atosiban SUN viene somministrato in vena (per via endovenosa) in tre fasi successive:
- L'iniezione iniziale per via endovenosa di 6,75 mg in 0,9 ml viene iniettata lentamente in vena per la durata di un minuto.
- Successivamente, un'infusione continua (fleboclisi) con una dose di 18 mg/ora viene somministrata per un periodo di 3 ore.
- Successivamente, un'infusione continua (fleboclisi) con una dose di 6 mg/ora viene somministrata per un periodo massimo di 45 ore, o fino ad avvenuta cessazione delle contrazioni uterine.

La durata totale del trattamento non deve superare le 48 ore.

Si può ricorrere ad ulteriori cicli di trattamento con Atosiban SUN se le contrazioni dovessero ripetersi. Il trattamento con Atosiban SUN può essere ripetuto per altre tre volte.

Durante il trattamento con Atosiban SUN potranno essere monitorate le sue contrazioni e il battito cardiaco del feto.

Si raccomanda di non effettuare più di tre ulteriori cicli di trattamento durante una gravidanza.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati osservati nella madre sono risultati in genere di lieve entità. Non sono noti effetti indesiderati nel feto o nel neonato.

Quelli di seguito riportati sono gli effetti indesiderati che si possono verificare con l'uso di questo medicinale:

Molto comuni (si verifica in più di 1 persona ogni 10)
- Malessere (nausea).

Comuni (si verifica in meno di 1 persona ogni 10)
- Mal di testa.
- Capogiri.
- Vampate.
- Sensazione di malessere (vomito).
- Accelerazione del battito cardiaco.
- Abbassamento della pressione sanguigna. I sintomi possono comprendere capogiri o sensazione di testa vuota.
- Reazione al sito di iniezione.
- Valori elevati degli zuccheri nel sangue.

Non comuni (si verifica in meno di 1 persona ogni 100)
- Temperatura alta (febbre).
- Difficoltà a dormire (insonnia).
- Prurito.
- Eruzioni cutanee.

Rari (si verifica in meno di 1 persona ogni 1.000)
- Dopo il parto, l'utero potrebbe avere una capacità di contrazione ridotta. Questo può causare emorragie.
- Reazioni allergiche.

Potrebbe avere difficoltà a respirare o edema polmonare (accumulo di liquido nei polmoni), in particolare se la sua gravidanza è gemellare e/o sta assumendo altri medicinali che possono ritardare la nascita del bambino, come i medicinali usati per la pressione sanguigna alta.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Atosiban SUN

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad. {MM/AAAA}. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Dopo l'apertura del flaconcino, il medicinale deve essere usato immediatamente.

Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

Non usi questo medicinale se nota la presenza di particelle ed un cambiamento di colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non usa più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Atosiban SUN
- Il principio attivo è atosiban.
- Ogni flaconcino di Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml soluzione iniettabile contiene atosiban acetato, equivalente a 6,75 mg di atosiban in 0,9 ml.
- Gli altri componenti sono: mannitolo, acido cloridrico 1M e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Atosiban SUN e contenuto della confezione
Atosiban SUN 6,75 mg/0,9 ml soluzione iniettabile è una soluzione limpida, incolore, che non presenta particelle.
Una confezione contiene un flaconcino contenente 0,9 ml di soluzione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/Κύπρος/
Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/Slovenija/
Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/
Nederlandene/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/
Ολλανδία/Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/
Hollandia/L-Olanda/Nederland/Niederlande/Países Baixos/
Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna
Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./
+31 (0)23 568 5501

Deutschland
Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Deutschland
tel. +49 214 403 990

España
Sun Pharma Laboratorios, S.L.
Rambla de Catalunya 53-55
08007 Barcelona
España
tel. +34 93 342 78 90

France
Sun Pharma France
31 Rue des Poissonniers
92200 Neuilly-Sur-Seine
France
tel. +33 1 41 44 44 50

Italia
Sun Pharma Italia Srl
Viale Giulio Richard, 3
20143 Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Polska
Ranbaxy (Poland) Sp. z.o.o.
ul. Idzikowskiego 16
00-710 Warszawa
Polska
tel. +48 22 642 07 75

România
Terapia S.A.
Str. Fabricii nr 124
Cluj-Napoca, Judeţul Cluj
România
tel. +40 (264) 501 500

United Kingdom (Northern Ireland)
Ranbaxy UK Ltd
a Sun Pharma Company
Millington Road 11
Hyde Park, Hayes 3
5th Floor
UB3 4AZ HAYES
United Kingdom
tel. +44 (0) 208 848 8688

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

ISTRUZIONI PER GLI OPERATORI SANITARI

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:
(vedere anche paragrafo 3)

Istruzioni per l'uso
Prima di usare Atosiban SUN, è necessario esaminare la soluzione per verificare che sia limpida e priva di particelle.

Atosiban SUN viene somministrato per via endovenosa in 3 fasi successive:
- L'iniezione iniziale per via endovenosa di 6,75 mg in 0,9 ml viene iniettata lentamente in vena per la durata di un minuto.
- Viene somministrata un'infusione continua con una dose di 24 ml/ora per un periodo di 3 ore.
- Viene somministrata un'infusione continua con una dose di 8 ml/ora fino a 45 ore, o fino ad avvenuto calo delle contrazioni uterine.

La durata totale del trattamento non deve superare le 48 ore. Si può ricorrere ad ulteriori cicli di trattamento con Atosiban SUN se le contrazioni dovessero ripetersi. Si raccomanda di non effettuare più di 3 ulteriori cicli di trattamento durante una gravidanza.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione
atosiban

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, all'ostetrica o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Atosiban SUN e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Atosiban SUN
3. Come usare Atosiban SUN
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Atosiban SUN
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Atosiban SUN e a cosa serve

Atosiban SUN contiene atosiban. Atosiban SUN si usa per ritardare la nascita prematura del suo bambino. Atosiban SUN si usa in donne adulte in stato di gravidanza tra la 24a e la 33a settimana di gravidanza.

Atosiban SUN agisce riducendo l'intensità delle contrazioni uterine. Inoltre rallenta la frequenza delle contrazioni. Agisce bloccando gli effetti di un ormone naturale del corpo chiamato "ossitocina" che provoca le contrazioni uterine.

2. Cosa deve sapere prima di usare Atosiban SUN

Non usi Atosiban SUN
- Se è allergica ad atosiban o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se è in stato di gravidanza da meno di 24 settimane.
- Se è in stato di gravidanza da più di 33 settimane.
- Se ha la rottura delle acque (rottura prematura delle membrane) dopo la 30a settimana completa di gestazione.
- Se il bambino (il feto) ha una frequenza cardiaca anomala.
- Se ha un'emorragia vaginale che, a giudizio del medico, richieda parto immediato.
- Se soffre di una condizione chiamata "grave pre-eclampsia" che, secondo il giudizio del medico, richieda parto immediato. La grave pre-eclampsia è una condizione in cui si ha pressione sanguigna elevata, ritenzione di liquidi e/o presenza di proteine nelle urine.
- Se soffre di una condizione chiamata "eclampsia" che è simile alla "grave pre-eclampsia" ma con l'aggiunta di convulsioni. Questa condizione richiede parto immediato.
- In caso di morte del feto.
- Se ha o si sospetta che abbia un' infezione dell'utero.
- Se la placenta copre il canale del parto.

- In caso di distacco placentare dalla parete dell'utero.
- In qualsiasi altra condizione per lei o per il feto in cui la continuazione della gravidanza risulti pericolosa.

Non usi Atosiban SUN se si trova in una delle condizioni sopra descritte. Se non è sicura, chieda al medico, all'ostetrica o al farmacista prima di usare Atosiban SUN.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, all'ostetrica o al farmacista prima di usare Atosiban SUN:
- Se pensa di avere avuto la rottura delle acque (rottura prematura delle membrane).
- Se soffre di disturbi renali o epatici.
- Se la gravidanza è tra la 24a e la 27a settimana.
- Se la gravidanza è multipla.
- Se le contrazioni si ripetono, il trattamento con Atosiban SUN può essere ripetuto per altre 3 volte.
- Se il feto è piccolo rispetto alla fase della gravidanza.
- Dopo il parto, l'utero potrebbe avere una capacità di contrazione ridotta. Questo può causare emorragie.
- Se ha una gravidanza gemellare e/o sta assumendo medicinali che possono ritardare la nascita del suo bambino, come i medicinali usati per la pressione sanguigna alta. Queste condizioni possono aumentare il rischio di edema polmonare (accumulo di liquido nei polmoni).

Se si trova in una delle condizioni sopra descritte, o se non è sicura, si rivolga al medico, all'ostetrica o al farmacista prima di usare Atosiban SUN.

Bambini e adolescenti
Atosiban SUN non è stato studiato in donne in stato di gravidanza di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Atosiban SUN
Informi il medico, l'ostetrica o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione, compresi medicinali di origine vegetale.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza o se sta allattando per un precedente parto, deve smettere di allattare mentre è in trattamento con Atosiban SUN.

3. Come usare Atosiban SUN

Atosiban SUN è un medicinale per uso esclusivamente ospedaliero, che le verrà somministrato solo dal medico, infermiere od ostetrica. Loro decideranno la quantità necessaria per lei, e si assicureranno che la soluzione sia limpida e senza particelle.

Atosiban SUN viene somministrato in vena (per via endovenosa) in tre fasi successive:
- L'iniezione iniziale per via endovenosa di 6,75 mg in 0,9 ml viene iniettata lentamente in vena per la durata di un minuto.
- Successivamente, un'infusione continua (fleboclisi) con una dose di 18 mg/ora viene somministrata per un periodo di 3 ore.
- Successivamente, un'infusione continua (fleboclisi) con una dose di 6 mg/ora viene somministrata per un periodo massimo di 45 ore, o fino ad avvenuta cessazione delle contrazioni uterine.

La durata totale del trattamento non deve superare le 48 ore.

Si può ricorrere ad ulteriori cicli di trattamento con Atosiban SUN se le contrazioni dovessero ripetersi. Il trattamento con Atosiban SUN può essere ripetuto per altre tre volte.

Durante il trattamento con Atosiban SUN potranno essere monitorate le sue contrazioni e il battito cardiaco del feto.

Si raccomanda di non effettuare più di tre ulteriori cicli di trattamento durante una gravidanza.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati osservati nella madre sono risultati in genere di lieve entità. Non sono noti effetti indesiderati nel feto o nel neonato.

Quelli di seguito riportati sono gli effetti indesiderati che si possono verificare con l'uso di questo medicinale:

Molto comuni (si verifica in più di 1 persona ogni 10)
- Malessere (nausea).

Comuni (si verifica in meno di 1 persona ogni 10)
- Mal di testa.
- Capogiri.
- Vampate.
- Sensazione di malessere (vomito).
- Accelerazione del battito cardiaco.
- Abbassamento della pressione sanguigna. I sintomi possono comprendere capogiri o sensazione di testa vuota.
- Reazione al sito di iniezione.
- Valori elevati degli zuccheri nel sangue.

Non comuni (si verifica in meno di 1 persona ogni 100)
- Temperatura alta (febbre).
- Difficoltà a dormire (insonnia).
- Prurito.
- Eruzioni cutanee.

Rari (si verifica in meno di 1 persona ogni 1.000)
- Dopo il parto, l'utero potrebbe avere una capacità di contrazione ridotta. Questo può causare emorragie.
- Reazioni allergiche

Potrebbe avere difficoltà a respirare o edema polmonare (accumulo di liquido nei polmoni), in particolare se la sua gravidanza è gemellare e/o sta assumendo altri medicinali che possono ritardare la nascita del bambino, come i medicinali usati per la pressione sanguigna alta.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Atosiban SUN

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad. {MM/AAAA}. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C -8°C).Le soluzioni diluite per somministrazione endovenosa devono essere utilizzate entro 24 ore dall'avvenuta preparazione.

Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

Non usi questo medicinale se nota la presenza di particelle ed un cambiamento di colore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non usa più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Atosiban SUN
- Il principio attivo è atosiban.
- Ogni flaconcino di Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione contiene atosiban acetato, equivalente a 37,5 mg di atosiban in 5 ml.
- Gli altri componenti sono: mannitolo, acido cloridrico 1M e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Atosiban SUN e contenuto della confezione
Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione è una soluzione limpida, incolore, che non presenta particelle.
Una confezione contiene un flaconcino contenente 5 ml di soluzione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/Κύπρος/
Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/Slovenija/
Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/
Nederlandene/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/
Ολλανδία/Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/
Hollandia/L-Olanda/Nederland/Niederlande/Países Baixos/
Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna
Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./
+31 (0)23 568 5501

Deutschland
Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Deutschland
tel. +49 214 403 990

España
Sun Pharma Laboratorios, S.L.
Rambla de Catalunya 53-55
08007 Barcelona
España
tel. +34 93 342 78 90

France
Sun Pharma France
31 Rue des Poissonniers
92200 Neuilly-Sur-Seine
France
tel. +33 1 41 44 44 50

Italia
Sun Pharma Italia Srl
Viale Giulio Richard, 3
20143 Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Polska
Ranbaxy (Poland) Sp. z.o.o.
ul. Idzikowskiego 16
00-710 Warszawa
Polska
tel. +48 22 642 07 75

România
Terapia S.A.
Str. Fabricii nr 124
Cluj-Napoca, Judeţul Cluj
România
tel. +40 (264) 501 500

United Kingdom (Northern Ireland)
Ranbaxy UK Ltd
a Sun Pharma Company
Millington Road 11
Hyde Park, Hayes 3
5th Floor
UB3 4AZ HAYES
United Kingdom
tel. +44 (0) 208 848 8688

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

ISTRUZIONI PER GLI OPERATORI SANITARI

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:
(vedere anche paragrafo 3)

Istruzioni per l'uso
Prima di usare Atosiban SUN, è necessario esaminare la soluzione per verificare che sia limpida e priva di particelle.

Atosiban SUN viene somministrato per via endovenosa in 3 fasi successive:
- L'iniezione iniziale per via endovenosa di 6,75 mg in 0,9 ml viene iniettata lentamente in vena per la durata di un minuto.
- Viene somministrata un'infusione continua con una dose di 24 ml/ora per un periodo di 3 ore.
- Viene somministrata un'infusione continua con una dose di 8 ml/ora fino a 45 ore, o fino ad avvenuto calo delle contrazioni uterine.

La durata totale del trattamento non deve superare le 48 ore. Si può ricorrere ad ulteriori cicli di trattamento con Atosiban SUN se le contrazioni dovessero ripetersi. Si raccomanda di non effettuare più di 3 ulteriori cicli di trattamento durante una gravidanza.

Preparazione dell'infusione endovenosa
L'infusione endovenosa si prepara diluendo Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione in una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), in una soluzione di Ringer lattato o in una soluzione di glucosio 5% p/v. Si procede prelevando 10 ml di soluzione da una sacca per infusione da 100 ml e si sostituisce detta soluzione con 10 ml di Atosiban SUN 37,5 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa, ottenuta da 2 fiale da 5 ml, ottenendo una concentrazione di 75 mg di atosiban in 100 ml. Se si utilizza una sacca per infusione di volume diverso, occorre effettuare un calcolo proporzionale per la preparazione della soluzione.
Atosiban SUN non deve essere mescolato nella sacca per infusione con altri medicinali.