

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OSSITOCINA BIOLOGICI ITALIA 5 U.I./1ml Soluzione Iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 fiala contiene:

*Principio attivo*

Ossitocina 5 U.I.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Ossitocina Biologici Italia è indicato per:

- Induzione medica del travaglio di parto (in casi di gravidanza oltre il termine, di rottura prematura delle membrane, di pre-eclampsia). Casi selezionati di inerzia uterina primaria o secondaria.
- Emorragie post-partum (in queste indicazioni va preferito Metilergometrina , che ha una maggiore durata di azione).

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Induzione o agevolazione del travaglio

Posologia

La velocità iniziale di infusione dovrebbe essere di 1-4 milliunità/minuto (da 2 a 8 gocce/minuto). Può essere gradualmente aumentata, ad intervalli di almeno 20 minuti, finchè non si ottengono contrazioni regolari, simili al normale travaglio. In gravidanze quasi a termine, si ottengono contrazioni regolari se si somministrano meno di 100 milliunità/minuto (20 gocce/minuto) e la velocità massima raccomandata è di 20 milliunità/minuto (40 gocce/minuto). La frequenza, forza e durata delle contrazioni, oltre al battito cardiaco fetale, devono essere mantenuti sotto costante osservazione durante tutto l'arco dell'infusione. Una volta ottenuta una regolare attività uterina, la velocità dell'infusione può essere ridotta.

Nel caso di iperattività uterina e/o sofferenza fetale, l'infusione deve essere immediatamente interrotta.

Se nelle donne a termine, o quasi a termine, non si sono ottenute contrazioni regolari dopo infusione delle 5 UI totali, si raccomanda di abbandonare qualsiasi tentativo di induzione del travaglio; in genere, lo si può ripetere il giorno seguente, ripartendo alla velocità di 1-4 milliunità/minuto.

## Modo di somministrazione

Ossitocina Biologici Italia deve essere somministrato per infusione endovenosa goccia a goccia o, preferibilmente, con pompa da infusione a velocità variabile. Utilizzando l'infusione goccia a goccia, si raccomanda di aggiungere Ossitocina Biologici Italia 5 UI a 500 mL di soluzione fisiologica elettrolitica (per esempio al 9% di cloruro di sodio). Per le pazienti nelle quali la soluzione al cloruro di sodio sia da evitare, si può usare come diluente una soluzione al 5% di destrosio (vedere sezione 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego). Per assicurarsi un uniforme mescolamento della soluzione, si consiglia di rivoltare il flacone o la sacca della fleboclisi più volte prima dell'uso

Quando si utilizza una pompa a motore, che infonde volume inferiori di quelli infusi goccia a goccia, l'adeguato flusso dell'infusione deve essere calcolato sulla base delle specificazioni tecniche della pompa, mantenendo il dosaggio entro i limiti raccomandati per l'infusione goccia a goccia.

## Nota

Un'occasionale involontaria infusione paravenosa di ossitocina non è dannosa.

- Emorragie post-partum:

### Posologia

5-10 U.I. i.m. o 5 U.I. per via endovenosa lenta.

Per aprire correttamente le fiale seguire le istruzioni riportate nel foglio illustrativo inserito nella confezione.

## 4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità all'ossitocina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

Contrazioni uterine ipertoniche, sofferenza fetale quando il parto non è imminente.

Qualsiasi condizioni in cui, per problemi della madre o del feto, il travaglio spontaneo non è ravvisabile e/o il parto naturale è controindicato: es.: sproporzione cefalo-pelvica importante, presentazioni anomale del feto; placenta previa e vasi previ, rottura placentare, presentazione o prolasso del cordone; sovradistensione o compromessa resistenza dell'utero alla rottura come nella gravidanza multipla, polidramnios, nelle pluripare anziane grande multiparità ed in presenza di cicatrice uterina per importanti interventi chirurgici, incluso il classico parto cesareo.

Tossiemia grave, predisposizione all'embolia del liquido amniotico (morte fetale intrauterina, abrupto placentae).

L'uso prolungato nell'inerzia uterina è controindicato.

## 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'induzione del parto mediante ossitocina deve essere attuata solo quando è strettamente indicata per ragioni mediche piuttosto che per convenienza e in ambienti ospedalieri idoneamente attrezzati dove le pazienti possono essere mantenute sotto la costante osservazione di personale medico specializzato.

Ossitocina Biologici Italia non deve essere utilizzato per periodi prolungati in pazienti con inerzia uterina ossitocino-resistente, o patologie cardiovascolari gravi.

Ossitocina Biologici Italia non deve essere somministrato per bolo endovena, poichè ciò può causare ipotensione acuta di breve durata accompagnata da rossore e tachicardia riflessa.

Ossitocina Biologici Italia deve essere somministrato con cautela in pazienti con predisposizione all'ischemia miocardica dovuta a patologia cardiovascolare preesistente (come cardiomiopatia ipertrofica, cardiopatia valvolare e/o ischemica incluso vasospasmo coronarico), per evitare modifiche significative della pressione arteriosa e del battito cardiaco in queste pazienti.

Ossitocina Biologici Italia deve essere somministrata con cautela nelle pazienti con "sindrome del QT lungo" o i relativi sintomi ed alle pazienti che prendono farmaci per il prolungamento dell'intervallo QTc.

Quando Ossitocina Biologici Italia è somministrato per l'induzione e l'agevolazione del travaglio:

- deve essere somministrata solo per infusione endovenosa goccia a goccia, e mai per via intramuscolare, sottocutanea o per bolo endovena.
- La somministrazione di ossitocina a dosi eccessive produce un'iperstimolazione uterina che può causare sofferenza, asfissia e morte del feto, o può causare ipertono, contrazioni tetaniche o rottura dell'utero. Un'attenta osservazione del battito cardiaco fetale e della motilità uterina (frequenza, intensità e durata delle contrazioni) è essenziale affinché il dosaggio possa essere adattato alla risposta del singolo paziente.
- È richiesta una particolare cautela in presenza di sproporzioni cefalo-pelviche borderline, inerzia uterina secondaria, ipertensione gravidica di grado medio o moderato o malattia cardiaca e in pazienti di età superiore ai 35 anni o con una storia di taglio cesareo nel segmento uterino inferiore.
- In rare circostanze, l'induzione farmacologica del travaglio con sostanze utero toniche, compresa l'ossitocina, aumenta il rischio di coagulazione intravasale disseminata (CID) post-partum. L'induzione farmacologica di per sé è connessa a tale rischio. Il rischio aumenta in particolare se la donna presenta ulteriori fattori di rischio per la CID come l'età di 35 anni ed oltre, complicazioni durante la gravidanza ed età gestazionale superiore alle 40 settimane. In queste donne, l'ossitocina o qualsiasi altro farmaco alternativo dovrebbe essere utilizzato con cautela ed il medico dovrebbe allertarsi in caso di segnali di CID.

Quando Ossitocina Biologici Itali viene utilizzato per il trattamento dell'emorragia uterina, la somministrazione rapida in bolo di alte dosi di ossitocina dovrebbe essere evitata poiché ciò può causare ipotensione acuta di breve durata accompagnata da rossore e tachicardia riflessa.

In caso di morte fetale nell'utero e/o liquido amniotico contaminato da meconio, dovrebbe essere evitato un travaglio tumultuoso, poichè esso può causare embolia amniotica.

Poichè l'ossitocina esercita una blanda attività antidiuretica, il suo utilizzo e.v. prolungato ad alte dosi in aggiunta a grandi volumi di fluidi, come nel caso di

trattamento dell'aborto inevitabile o mancato, o nella gestione dell'emorragia post-partum, può causare intossicazione idrica con iponatremia. L'effetto antidiuretico combinato in seguito di ossitocina e della somministrazione di liquidi endovena può causare un sovraccarico di liquidi che conduce ad una forma emodinamica di edema polmonare acuto senza iponatremia. Al fine di evitare queste rare complicazioni, devono essere osservate le seguenti precauzioni ogni volta che vengono somministrate alte dosi di ossitocina per lungo tempo: deve essere utilizzato un diluente a contenuto elettrolitico (non destrosio); il volume del liquido infuso dovrebbe essere tenuto basso (infusione di ossitocina a concentrazioni più alte di quelle raccomandate per l'induzione o l'agevolazione del travaglio a termine); l'assunzione di liquidi per la bocca dovrebbe essere ridotta; dovrebbe essere tracciato il bilancio dei liquidi e, nel caso ci sia sospetto di uno squilibrio elettrolitico, dovrebbero essere misurati gli elettroliti sierici.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Ossitocina Biologici Italia non dovrebbe essere somministrato contemporaneamente ad altri ossitocici anche se per via orale o nasale.

Le prostaglandine possono potenziare l'effetto uterotonico dell'ossitocina e viceversa; si raccomanda pertanto un attento controllo in caso di somministrazione simultanea.

Alcuni anestetici inalatori, come ciclopropano o alotano, possono facilitare l'effetto ipotensivo dell'ossitocina e ridurre il suo effetto ossitocico. È stato anche riportato che il loro utilizzo ricorrente con ossitocina causa disturbi del ritmo cardiaco.

L'ossitocina deve essere somministrata con cautela nelle pazienti che prendono farmaci per il prolungamento dell'intervallo QTc.

L'ossitocina, quando somministrata durante o dopo un'anestesia con blocco caudale, può potenziare l'effetto pressorio degli agenti vasocostrittori simpatomimetici.

#### **4.6. Gravidanza e allattamento**

Questo medicinale viene utilizzato al termine della gravidanza e nel periodo post-partum.

##### Gravidanza

Non sono stati condotti studi con ossitocina sulla riproduzione dell'animale. Sulla base dell'ampia esperienza con questo farmaco e della sua struttura chimica nonché delle proprietà farmacologiche, non è da attendersi un rischio di anomalie fetali se esso viene utilizzato secondo le prescrizioni.

##### Allattamento

L'ossitocina può essere trovata nel latte materno in piccole quantità. Tuttavia, non sono attesi effetti pericolosi per il neonato poiché l'ossitocina passa nel tratto alimentare, dove viene rapidamente inattivata.

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

Ossitocina Biologici Italia induce il travaglio, quindi compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Donne con contrazioni uterine non devono guidare o utilizzare macchinari.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Quando l'ossitocina viene utilizzata per infusioni. Nell'induzione o agevolazione del travaglio, la somministrazione di dosi eccessive provoca un'iperstimolazione uterina che può causare sofferenza, asfissia e morte fetale, o può condurre ad ipertonicità, contrazioni tetaniche o rottura dell'utero.

In casi dove sono state somministrate alte dosi di ossitocina con una grande quantità di liquidi senza elettroliti, per un prolungato periodo di tempo, è stata riportata intossicazione idrica associata ad iponatremia della madre e del neonato (vedi sezione 4.4).

L'effetto antidiuretico combinato di ossitocina con la somministrazione di liquidi endovena può causare un sovraccarico di liquidi che conduce ad una forma emodinamica di edema polmonare acuto senza iponatremia; inoltre, può essere causa di un transitorio eccesso di ritenzione idrica con cefalea, anoressia, vomito e dolore addominale, sonnolenza, stato di incoscienza, stato convulsivo epilettiforme, abbassamento del tasso sierico degli elettroliti (vedi sezione 4.4).

La somministrazione rapida con iniezione in bolo endovena di dosi che ammontano a molte U.I. di ossitocina può causare ipotensione acuta di breve durata accompagnata da rossore e tachicardia riflessa (vedi sezione 4.4).

Queste rapide modificazioni emodinamiche possono causare ischemia del miocardio, soprattutto in pazienti con preesistente patologia cardiovascolare. La somministrazione rapida con iniezione in bolo endovena di dosi che ammontano a molte U.I. di ossitocina può inoltre causare un prolungamento del segmento QTc.

In circostanze rare (tasso di incidenza < 0,0006), l'induzione farmacologica del travaglio utilizzando sostanze utero toniche, compresa l'ossitocina, (indipendentemente dal tipo di sostanza utilizzata) aumenta il rischio di coagulazione intravasale disseminata post- partum (CID) (vedi sezione 4.4).

Con qualsiasi metodo di somministrazione, l'ossitocina può causare gli effetti indesiderati di seguito riportati:

Le reazioni avverse sono elencate per frequenza, per primo il più frequente, utilizzando la seguente convenzione: comune ( $\geq 1/100$ , <  $1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ , <  $1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ , <  $1/1.000$ ); molto raro (<  $1/10.000$ ), comprese segnalazioni isolate.

<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
<b>Raro:</b>	Reazione anafilattoide associata a dispnea, ipotensione o shock
<b>Patologie del Sistema Nervoso</b>	
<b>Comune:</b>	Cefalea
<b>Patologie cardiache</b>	
<b>Comune:</b>	Tachicardia. Bradicardia
<b>Non comune:</b>	Aritmia
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
<b>Comune:</b>	Nausea, vomito
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
<b>Raro:</b>	Rash

Sono state riportate inoltre emorragie post-partum ed ematoma pelvico.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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

#### **4.9. Sovradosaggio**

I sintomi e le conseguenze del sovradosaggio sono quelli riportati nelle sezioni 4.4 e 4.8. Inoltre, come risultato di una sovrastimolazione uterina, sono stati riportati rottura della placenta e/o embolia amniotica.

Trattamento: se si manifestano segni e sintomi di sovradosaggio durante la somministrazione continua e.v. di Ossitocina Biologici Italia, l'infusione deve essere sospesa subito e si deve somministrare ossigeno alla madre. In caso di intossicazione idrica, è essenziale limitare l'assunzione di liquidi, promuovere la diuresi, correggere lo squilibrio elettrolitico e controllare le convulsioni che potrebbero comparire attraverso l'utilizzo appropriato di diazepam.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni del lobo posteriore dell'ipofisi, codice ATC: H01B B02.

La sostanza attiva di Ossitocina Biologici Italia è un nonapeptide sintetico identico all'ossitocina, un ormone rilasciato dal lobo posteriore dell'ipofisi.

Esso esercita un effetto stimolante sulla muscolatura liscia dell'utero, in particolare al termine della gravidanza, durante il travaglio, dopo il parto e nel puerperio, cioè ai tempi in cui il numero di recettori specifici all'ossitocina nel miometrio è aumentato.

Quando somministrato a basse dosi per infusione e.v., Ossitocina Biologici Italia determina delle contrazioni uterine ritmiche che sono indistinguibili da quelle osservate in un travaglio spontaneo per frequenza, intensità e durata. A dosaggi di infusione più elevati, o quando somministrato per iniezione singola, il farmaco è in grado di causare contrazioni uterine tetaniche sostenute.

In aggiunta agli effetti sull'utero, l'ossitocina contrae le cellule mioepiteliali circondanti gli alveoli mammari, causando conseguentemente l'eiezione del latte e facilitando l'allattamento al seno.

Essendo sintetico, Ossitocina Biologici Italia non contiene vasopressina, ma anche l'ossitocina nella sua forma pura esercita una debole intrinseca attività antidiuretica vasopressina-simile.

Un altro effetto farmacologico osservato con alte dosi di ossitocina, particolarmente quando somministrata rapidamente con iniezioni in bolo e.v., è un effetto rilassante transitorio diretto sulla muscolatura liscia vascolare risultante in ipotensione di breve durata, rossore e tachicardia riflessa.

#### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

##### **Livelli plasmatici ed inizio\durata dell'effetto**

**Infusione intravenosa:** Quando Ossitocina Biologici Italia è somministrato per infusione e.v. continua a dosi appropriate per l'induzione o agevolazione del travaglio, la risposta uterina si presenta gradualmente e di solito raggiunge uno stato stazionario entro 20-40 minuti. I livelli plasmatici corrispondenti di ossitocina sono comparabili a quelli misurati durante il primo stadio di un travaglio spontaneo. Per esempio, i livelli plasmatici di ossitocina in 10 donne gravide a termine riceventi 4 milliunità al minuto in infusione intravenosa erano da 2 a 5 microunità/ml. In seguito ad interruzione dell'infusione, o ad una sostanziale riduzione del ritmo di infusione, ad esempio in caso di iperstimolazione, l'attività uterina recede rapidamente ma può continuare ad un livello adeguato più basso.

**Iniezione endovena ed intramuscolare:** quando somministrato con iniezione e.v. o i.m. per la prevenzione o il trattamento dell'emorragia post-partum, Ossitocina Biologici Italia agisce rapidamente con un periodo di latenza di meno di 1 minuto con iniezione e.v. e tra 2 e 4 minuti con iniezione i.m. La risposta ossitocica dura da 30 a 60 minuti dopo la somministrazione i.m., possibilmente meno dopo un'iniezione e.v.

### **Distribuzione**

L'ossitocina si distribuisce nel liquido extracellulare raggiungendo il feto con quantitativi minimi. Il volume di distribuzione allo stato stazionario in 6 uomini volontari sani dopo iniezione intravenosa è stato 12,2 o 0,17 l/Kg. Il legame alle proteine plasmatiche è molto basso. L'ossitocina può essere trovata in piccole quantità nel latte materno.

### **Metabolismo**

L'ossitocinasi, un'aminopeptidasi glicoproteica, viene prodotta durante la gravidanza e compare nel plasma. È in grado di degradare l'ossitocina. L'attività enzimatica aumenta gradualmente fino al termine della gravidanza, quando sale molto rapidamente a livelli elevati. Quindi, dopo il parto, l'attività enzimatica si riduce. L'attività enzimatica durante questo periodo è alta anche nella placenta e nel tessuto uterino. La degradazione dell'ossitocina è minima o assente nel plasma degli uomini, delle donne non gravide, o nel sangue del cordone.

### **Eliminazione**

La relativa facilità con cui la frequenza e l'intensità delle contrazioni uterine possono essere regolate da un'infusione e.v. di Ossitocina Biologici Italia è dovuta alla breve emivita dell'ossitocina. I valori riportati da varie indagini vanno da 3 a 20 minuti. L'eliminazione dell'ossitocina dal plasma avviene prevalentemente nel fegato e nei reni.

La velocità di clearance metabolica è di circa 20 ml/Kg al minuto nell'uomo così come nella donna gravida. Meno dell'1% della dose somministrata è eliminata in forma immodificata attraverso le urine.

## **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici basati su studi convenzionali di tossicità acuta a dose singola, genotossicità e mutagenicità non rivelano speciali pericoli per gli esseri umani. Effetti (perdita del feto nei ratti) osservati in uno studio pre-clinico erano conseguenti solo ad esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto all'esposizione massima nell'essere umano, indicando scarsa rilevanza per l'utilizzo clinico.

### **Tossicità acuta**

Sono stati condotti studi di tossicità a dose singola con ossitocina nei ratti e nei topi con somministrazioni orali, intravenose e sottocutanee. La tossicità acuta per via orale (e sottocutanea) è stata di 20,5 mg/Kg nei ratti e di oltre 514 mg/Kg nei topi. In seguito a somministrazione endovena, la dose letale di ossitocina ammontava a 2,3 mg/Kg nei ratti ed a 5,8 mg/Kg nei topi. Quindi, la dose letale intravenosa di ossitocina nei topi è maggiore dell'usuale dose intravenosa negli esseri umani di un fattore superiore a mille.

### **Mutagenicità**

Con ossitocina, è stato segnalato uno studio in vitro di genotossicità e mutagenicità. I test sono stati negativi per l'aberrazione cromosomica e lo scambio dei "sister cromatid" nella coltura dei linfociti periferici umani. Non è stata notata alcuna variazione significativa nell'indice mitotico. L'ossitocina non ha alcuna proprietà genotossica.

### **Carcinogenicità, teratogenicità e tossicità riproduttiva**

Il trattamento di ratti con ossitocina all'inizio della gravidanza con dosi migliaia di volte più alte della dose utilizzata per indurre il travaglio negli esseri umani ha causato la perdita del feto in uno studio, ma la sua rilevanza è sconosciuta. Con ossitocina, non sono disponibili studi standard di teratogenicità, performance riproduttiva e carcinogenesi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Sodio acetato triidratato (correttore di pH), acido acetico glaciale (correttore di pH), acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2. Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, Ossitocina Biologici Italia non deve essere miscelato con altre specialità medicinali.

### **6.3. Periodo di validità**

2 anni

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2-8°C).

Conservare nella confezione originale per proteggere il prodotto dalla luce.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Contenitore primario: fiale in vetro neutro incolore di 1° classe idrolitica.

Confezioni: 5 UI/ ml 10 fiale

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

La fiala è a prerottura; non occorre limetta.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Biologici Italia Laboratories S.r.L., Via Filippo Serpero 2, 20060 Masate (MI).

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Confezione da 10 fiale da 5 U.I./1ml - AIC n° 038274015

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DI AUTORIZZAZIONE:**

Data della prima autorizzazione: 20 Maggio 2011

Data del rinnovo più recente:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

...

Agenzia Italiana del Farmaco