

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Atosiban EVER Pharma 37,5 mg/5 ml Concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de 5 ml de concentrado contém 37,5 mg de atosibano (sob a forma de acetato).

Cada ml de concentrado contém 7,5 mg de atosibano.

Após a diluição, a concentração de atosibano é 0,75 mg/ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução límpida, incolor e isenta de partículas.

pH: 4,0 a 5,0

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Atosiban EVER Pharma está indicado para atrasar o parto prematuro iminente em mulheres grávidas adultas com:

- contrações uterinas regulares com, pelo menos, 30 segundos de duração com frequência de ≥4 cada 30 minutos
- uma dilatação cervical de 1 a 3 cm (0 a 3 para nulíparas) e um apagamento de ≥ 50 %.
- uma idade gestacional de 24 a 33 semanas completas
- uma frequência cardíaca fetal normal

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O tratamento com Atosiban EVER Pharma deve ser iniciado e acompanhado por um médico experiente no tratamento do parto prematuro.

Atosiban EVER Pharma é administrado por via intravenosa em três fases sucessivas: uma dose de bólus inicial (6,75 mg), efetuada com Atosiban EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml solução injetável, imediatamente seguida por uma perfusão contínua de dose elevada (perfusão de carga 300 microgramas/minuto) de Atosiban EVER Pharma 37,5 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão durante três horas, seguida por uma dose mais baixa de Atosiban EVER Pharma 37,5 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão (perfusão subsequente 100 microgramas/minuto) até 45 horas. A duração do tratamento não deve ultrapassar 48 horas. A dose total administrada durante um ciclo terapêutico completo com Atosiban EVER Pharma não deve, de preferência, exceder 330,75 mg de atosibano.

A terapêutica intravenosa utilizando a injeção de bólus inicial de Atosiban EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml solução injetável (ver Resumo das Características do Medicamento deste produto) deve ser iniciada logo que possível após um diagnóstico de trabalho de parto prematuro. Uma vez injetado o bólus, prosseguir com a perfusão. No caso de persistência das contrações uterinas durante o tratamento com Atosiban EVER Pharma, deve considerar-se uma terapêutica alternativa.

O quadro seguinte mostra a posologia completa da injeção de bólus seguida pela perfusão:

Fase	Regime	Taxa de perfusão	Dose de atosibano
1	Injeção por bólus intravenoso de 0,9 ml administrada durante 1 minuto	Não aplicável.	6,75 mg
2	3 horas de perfusão de carga intravenosa	24 ml/hora (300 µg/min)	54 mg
3	Perfusão intravenosa subsequente até 45 horas	8 ml/hora (100 µg/min)	Até 270 mg

Re-tratamento:

No caso de haver necessidade de um re-tratamento com atosibano, este deve começar também com uma injeção de bólus de Atosiban EVER Pharma 6,75 mg/0,9 ml solução injetável seguida pela perfusão com Atosiban EVER Pharma 37,5 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão.

Doentes com compromisso renal ou hepático

Não existe experiência no tratamento com atosibano em doentes com compromisso hepático ou renal. É improvável que o compromisso renal exija um ajuste de dose, uma vez que apenas uma pequena proporção de atosibano é excretada na urina. Em doentes com compromisso hepático o atosibano deve ser utilizado com precaução.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Atosiban EVER Pharma em mulheres grávidas com menos de 18 anos não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Para instruções acerca da preparação do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Atosiban EVER Pharma não deverá ser utilizado nas seguintes condições:

- Tempo de gestação inferior a 24 semanas ou superior a 33 semanas completas
- Ruptura prematura das membranas com gestação >30 semanas
- Frequência cardíaca fetal anormal
- Hemorragia uterina antes do parto exigindo o nascimento imediato
- Eclâmpsia e pré-eclâmpsia graves exigindo o nascimento
- Morte fetal intrauterina
- Suspeita de infecção intrauterina

- Placenta prévia
- Deslocamento da placenta
- Quaisquer outras condições da mãe ou do feto, em que a continuação da gravidez seja perigosa
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Quando o atosibano é utilizado em doentes nas quais não se pode excluir a rutura prematura das membranas, os benefícios de atrasar o parto devem ser pesados relativamente ao risco potencial de corioamnionite.

Não existe experiência no tratamento com atosibano em doentes com compromisso hepático ou renal. É improvável que o compromisso renal exija um ajuste de dose, uma vez que apenas uma pequena proporção de atosibano é excretada na urina. Em doentes com compromisso hepático o atosibano deve ser utilizado com precaução (ver secções 4.2 e 5.2).

Existe apenas uma experiência clínica limitada na utilização do atosibano em caso de gravidez múltipla ou no grupo de idade gestacional entre as 24 e as 27 semanas devido ao número reduzido de doentes tratadas. Assim, os benefícios do atosibano nestes subgrupos são incertos.

O re-tratamento com Atosiban EVER Pharma é possível, mas a experiência clínica disponível é limitada relativa a re-tratamentos múltiplos, até 3 re-tratamentos (ver secção 4.2).

No caso de atraso do crescimento intrauterino, a decisão de continuar ou de reiniciar a administração de Atosiban EVER Pharma depende da avaliação da maturidade fetal.

A monitorização das contrações uterinas e da frequência cardíaca fetal durante a administração do atosibano e em caso de contrações uterinas persistentes deve ser tida em consideração.

Sendo um antagonista da oxitocina, o atosibano pode, teoricamente, facilitar a relaxação uterina e a hemorragia pós-parto, por isso qualquer hemorragia posterior ao parto deve ser monitorizada. No entanto, durante os ensaios clínicos não se observou contração uterina inadequada após o parto.

Gravidezes múltiplas e medicamentos com atividade tocolítica como os bloqueadores dos canais de cálcio e betamiméticos são conhecidos por estarem associados a risco acrescido de edema pulmonar. Portanto, o atosibano deve ser utilizado com precaução no caso de gravidezes múltiplas e/ou administração concomitante de outros medicamentos com atividade tocolítica (ver secção 4.8).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

É pouco provável que o atosibano esteja envolvido em interações fármaco-fármaco mediadas pelo citocromo P450 tendo as investigações in vitro demonstrado que o atosibano não é um substrato para o sistema citocromo P450 e não inibe as enzimas citocromo P450 que metabolizam o fármaco.

Foram realizados estudos de interação com labetalol e betametasona em voluntários saudáveis do sexo feminino. Não foi observada qualquer interação clinicamente significativa entre o atosibano e a betametasona ou labetalol.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Atosibano apenas deve ser utilizado quando for diagnosticado um trabalho de parto prematuro nos tempos de gestação entre 24 e 33 semanas completas. Se durante a gravidez a mulher já estiver a amamentar uma criança anterior, então a amamentação deverá ser descontinuada durante o tratamento com Atosiban EVER Pharma, uma vez que a libertação de oxitocina durante a amamentação pode aumentar a contractilidade uterina, e pode contrariar o efeito do tratamento tocolítico.

Em ensaios clínicos com o atosibano não foram observados efeitos na amamentação. Ficou provado que pequenas quantidades de atosibano passam do plasma para o leite materno em mulheres que amamentam.

Estudos de toxicidade embrio-fetal não demonstraram efeitos tóxicos do atosibano. Não foram efetuados estudos que abrangessem a fase de fertilidade e pré-implantação do desenvolvimento embrionário (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Durante os ensaios clínicos foram descritas reações adversas possíveis do atosibano na mãe durante a utilização de atosibano. No total, 48 % das doentes tratadas com atosibano sofreram reações adversas durante os ensaios clínicos. As reações adversas observadas foram geralmente de gravidade leve. A reação adversa mais frequentemente notificada na mãe foi náuseas (14 %).

No caso do recém-nascido, os ensaios clínicos não revelaram quaisquer reações adversas específicas do atosibano. As reações adversas do bebé situavam-se na gama da variação normal e foram comparáveis com as incidências registadas tanto no grupo do placebo como no grupo betamimético.

A frequência das reações adversas abaixo listadas é definida utilizando a seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Doenças do sistema imunitário				Reação alérgica
Doenças do metabolismo e		Hiperglicemia		

da nutrição				
Perturbações do foro psiquiátrico			Insónia	
Doenças do sistema nervoso		Cefaleias, Tonturas		
Cardiopatias		Taquicardia		
Vasculopatias		Hipotensão, Afrontamentos		
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Vómitos		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Prurido, Erupção cutânea	
Doenças dos órgãos genitais e da mama				Hemorragia uterina, Atonia uterina
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Reação no local de injeção	Pirexia	

Experiência pós-comercialização

Foram notificados após comercialização eventos respiratórios como dispneia e edema pulmonar, particularmente em associação com a administração concomitante de outros medicamentos com atividade tocolítica como antagonistas do cálcio e betamiméticos e/ou em mulheres com gravidez múltipla.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Foram relatados poucos casos de sobredosagem com atosíbano, que ocorreram sem quaisquer sinais ou sintomas específicos. Em caso de sobredosagem não existe nenhum tratamento específico conhecido.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 7.2.3 – Aparelho geniturinário. Medicamentos que atuam no útero: Simpaticomiméticos, código ATC: G02CX01

Atosiban EVER Pharma contém atosibano (DCI), um péptido sintético ([Mpa1, D-Tyr(Et)2, Thr4, Orn8]-oxitocina) que é um antagonista competitivo da oxitocina humana a nível do recetor. Em ratos e cobaias, o atosibano mostrou ligar-se a recetores de oxitocina, diminuir a frequência das contrações e o tônus da musculatura uterina, resultando numa supressão das contrações uterinas. Atosibano mostrou também ligar-se ao recetor da vasopressina inibindo, assim, o efeito da vasopressina. Em animais, o atosibano não exibiu efeitos cardíacos.

No trabalho de parto prematuro da mulher, o atosibano na dosagem recomendada antagoniza as contrações uterinas e induz a latência uterina. O início da relaxação do útero após a administração de atosibano é rápido, sendo as contrações uterinas significativamente reduzidas no espaço de 10 minutos para atingir a latência uterina estável (≤ 4 contrações/hora) durante 12 horas.

Ensaios clínicos de Fase III (estudos CAP-001) incluem dados referentes a 742 mulheres que foram diagnosticadas com trabalho de parto prematuro às 23 a 33 semanas de gestação e que foram aleatoriamente selecionadas para receber tratamento com atosibano (de acordo com a rotulagem) ou β -agonista (dose-titulada).

Critérios primários: o resultado de eficácia primário foi a proporção de mulheres que não deram à luz e que não necessitaram de tocolise alternativa num período de 7 dias após o início do tratamento. Os dados mostraram que 59,6 % (n=201) e 47,7 % (n=163) das mulheres tratadas com atosibano e β -agonista ($p=0,0004$), respetivamente, não deram à luz e não necessitaram de tocolise alternativa durante 7 dias após o início do tratamento. A maioria dos insucessos do tratamento no CAP-001 foi causada pela baixa tolerabilidade. Os insucessos do tratamento causados por eficácia insuficiente foram significativamente ($p=0,0003$) mais frequentes nas mulheres tratadas com atosibano (n=48, 14,2 %) do que nas tratadas com β -agonista (n=20, 5,8 %).

Nos estudos CAP-001 a probabilidade das mulheres que não deram à luz e que não necessitaram de tocolíticos alternativos durante 7 dias após o início do tratamento foi similar para as mulheres tratadas com atosibano e tratadas com betamiméticos com uma idade gestacional de 24-28 semanas. Contudo, este resultado foi baseado numa amostra muito pequena (n=129 de doentes).

Critérios secundários: os parâmetros de eficácia secundária incluem a proporção de mulheres que não deram à luz durante as 48 h após o início do tratamento. Em relação a este parâmetro não existiu diferença entre o grupo de atosibano e o grupo betamimético.

A idade gestacional média (DP) na altura do parto era a mesma nos dois grupos: 35,6 (3,9) e 35,3 (4,2) semanas para o grupo com atosibano e o grupo com β -agonistas, respetivamente ($p=0,37$). A admissão a uma unidade de cuidados intensivos neonatais (UCIN) foi semelhante para ambos os grupos de tratamento (aproximadamente 30 %), tal como o foi a duração do internamento e a terapia de

ventilação. O peso médio (DP) à nascença foi de 2491 (813) g no grupo com atosibano e 2461 (831) g no grupo com β-agonistas ($p=0,58$).

Os resultados fetais e maternos aparentemente não diferiram entre o grupo com atosibano e o grupo com β-agonista, mas os estudos clínicos não puderam comprovar uma possível diferença.

Das 361 mulheres que receberam tratamento com atosibano nos estudos da fase III, 73 receberam, pelo menos, um re-tratamento, 8 receberam, pelo menos, 2 re-tratamentos e 2 receberam 3 re-tratamentos (ver secção 4.4).

Considerando que a segurança e eficácia do atosibano, em mulheres com idade gestacional inferior a 24 semanas completas, não se encontram estabelecidas em estudos aleatórios controlados, não se recomenda o tratamento deste grupo de doentes com atosibano (ver secção 4.3).

Num estudo controlado com placebo, as mortes fetais/crianças foi de 5/295 (1,7 %) no grupo placebo e de 15/288 (5,2 %) no grupo do atosibano, das quais duas ocorreram aos 5 e 8 meses de idade. No grupo do atosibano onze das 15 mortes ocorreram em gravidezes com idade de gestação de 20 a 24 semanas, embora neste subgrupo a distribuição de doentes tivesse sido desigual (19 mulheres com atosibano, 4 com placebo). Em mulheres com uma idade gestacional superior a 24 semanas, não se verificou qualquer diferença no índice de mortalidade (1,7 % no grupo placebo e 1,5 % no grupo atosibano).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Em voluntárias saudáveis não grávidas recebendo perfusões de atosibano (10 a 300 microgramas/min durante 12 horas), as concentrações plasmáticas em estado estacionário aumentaram proporcionalmente à dose.

Ficou provado que a depuração, o volume de distribuição e o tempo de semivida são independentes da dose.

Em mulheres em trabalho de parto prematuro que recebem atosibano por perfusão (300 microgramas/min durante 6 a 12 horas), as concentrações plasmáticas de estado estacionário foram atingidas uma hora após o início da perfusão (média 442 ± 73 ng/ml, limites 298 a 533 ng/ml).

Após a conclusão da perfusão, a concentração plasmática diminuiu rapidamente com uma semivida inicial (t_a) e final (t_{β}) de $0,21 \pm 0,01$ e $1,7 \pm 0,3$ horas, respetivamente. O valor médio da depuração foi de $41,8 \pm 8,2$ l/h. O valor médio do volume de distribuição foi de $18,3 \pm 6,8$ l.

Em mulheres grávidas a ligação do atosibano às proteínas plasmáticas é 46 % a 48 %. Não se sabe se difere substancialmente a fração livre no compartimento materno e fetal. O atosibano não se divide pelos glóbulos vermelhos.

Atosibano atravessa a placenta. Após uma perfusão de 300 microgramas/min em mulheres grávidas saudáveis de termo, a relação de concentração de atosibano fetal/maternal foi de 0,12.

Foram identificados dois metabolitos no plasma e na urina em voluntárias. As taxas do metabolito principal M1 (des-(Orn8, Gly-NH29)-[Mpa1, D-Tyr(Et)2, Thr4]-oxitocina) para as concentrações de atosibano no plasma foram de 1,4 e 2,8 na segunda hora e no fim da perfusão, respectivamente. Não se sabe se o M1 se acumula nos tecidos. O atosibano é detetado apenas em pequenas quantidades na urina, sendo a sua concentração urinária 50 vezes inferior à do M1. A proporção de atosibano eliminada nas fezes não é conhecida. O principal metabolito M1 é aproximadamente 10 vezes menos potente do que o atosibano na inibição das contrações uterinas induzidas pela oxitocina in vitro. O metabolito M1 é excretado no leite (ver a secção 4.6).

Não existe experiência no tratamento com atosibano em doentes com compromisso hepático ou renal. É improvável que o compromisso renal exija um ajuste de dose, uma vez que apenas uma pequena proporção de atosibano é excretada na urina. Em doentes com compromisso hepático o atosibano deve ser utilizado com precaução (ver secções 4.2 e 4.4).

No homem é pouco provável que o atosibano iniba as isoformas do citocromo P450 hepático (ver secção 4.5).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não se observaram efeitos tóxicos sistémicos nos estudos de toxicidade intravenosa durante duas semanas (em ratos e cães) em doses que são aproximadamente 10 vezes superiores à dose terapêutica humana, e nos estudos de toxicidade durante três meses em ratos e cães (até 20 mg/kg/dia s.c.). A dose subcutânea de atosibano mais elevada que não produz quaisquer efeitos adversos foi aproximadamente duas vezes a dose terapêutica humana.

Não foram efetuados estudos que abrangessem tanto a fertilidade como o pré-desenvolvimento embrionário. Os estudos sobre a toxicidade na reprodução, com dose de implantação superior até a um estadio tardio da gravidez, não apresentaram efeitos nem nas mães nem nos fetos. A exposição do feto do rato foi aproximadamente quatro vezes superior à recebida pelo feto humano durante perfusões intravenosas em mulheres. Estudos em animais demonstraram inibição da lactação idêntica à inibição de ação da oxitocina.

Nos ensaios in vitro e in vivo o atosibano não provou ser oncogénico nem mutagénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol

Ácido clorídrico 1 M (para ajuste de pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 48 horas à temperatura ambiente, com e sem proteção da luz e condições de refrigeração. De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os prazos de validade em utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem normalmente ultrapassar as 24 horas a uma temperatura entre 2 a 8 °C, a não ser que a diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e aprovadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada frasco para injetáveis de concentrado para solução para perfusão contém 5 ml de solução que correspondem a 37,5 mg de atosibano.

Frascos para injetáveis de vidro incolor (5 ml, tipo I), selados com rolha de borracha de bromobutilo não revestido cinzento, tipo I e cápsula de fecho flip-off em polipropileno e alumínio.

Uma embalagem contém 1 frasco para injetáveis de 5 ml.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os frascos para injetáveis devem ser visualmente inspecionados relativamente a partículas e descoloração antes da administração.

Preparação da solução para perfusão intravenosa:

Para perfusão intravenosa, após a dose de bólus, Atosiban EVER Pharma 37,5 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão deve ser diluído numa das seguintes soluções:

- solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %)
- solução de lactato de Ringer
- solução de glucose a 5 % p/v.

Retirar 10 ml de solução de um saco para perfusão de 100 ml e deitar fora. Substituir por 10 ml de Atosiban EVER Pharma 37,5 mg/5 ml, concentrado para solução para perfusão de dois frascos de 5 ml de 37,5 mg/5 ml de forma a obter uma concentração de 75 mg de atosibano em 100 ml.

O produto reconstituído é uma solução transparente e incolor isenta de partículas.

A perfusão de carga é dada fazendo a perfusão de 24 ml/hora (isto é, 18 mg/hora) da solução preparada anteriormente durante um período de 3 horas sob vigilância médica adequada numa unidade de obstetrícia. Após três horas, a taxa de perfusão é reduzida para 8 ml/hora.

Preparar mais sacos de 100 ml pelo mesmo processo descrito anteriormente para permitir que a perfusão seja contínua.

Se utilizar um saco de perfusão com um volume diferente, deve fazer-se um cálculo proporcional para a preparação.

Para obter uma dosagem exata, recomenda-se a utilização dum dispositivo de perfusão controlada para regular a taxa de fluxo em gotas/min. Uma câmara de micro-gotejamento intravenosa pode proporcionar uma gama adequada de taxas de perfusão dentro dos níveis de dosagem recomendados para Atosiban EVER Pharma.

Se for necessário administrar ao mesmo tempo outros fármacos por via intravenosa, a cânula intravenosa pode ser partilhada ou pode utilizar-se um outro local para administração intravenosa. Este procedimento permite o controlo independente e contínuo da taxa de perfusão.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
EVER Valinjected GmbH
Oberburgau 3
A-4866 Unterach
Áustria

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5731203 - 5 ml de solução injetável, 37,5 mg/5 ml, 1 frasco para injetáveis de vidro tipo I

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
Data da primeira autorização: {DD mês AAAA}

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO