

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Atosibano Altan 6,75 mg/0,9 ml de solução injetável

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ampola (0,9 ml de solução) contém 6,75 mg atosibano (sob a forma de acetato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução límpida, incolor e isenta de partículas.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

O Atosibano Altan está indicado para o atraso do parto prematuro iminente em mulheres grávidas adultas com:

- Contrações uterinas regulares com, pelo menos, 30 segundos de duração com frequência de  $\geq 4$  cada 30 minutos
- Uma dilatação cervical de 1 a 3 cm (0 a 3 para nulíparas) e um apagamento de  $\geq 50\%$
- 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 Atosibano Altan deve ser iniciado e acompanhado por um médico experiente no tratamento do parto prematuro.

Atosibano Altan é administrado por via intravenosa em três fases sucessivas: uma dose de bolus inicial (6,75 mg), efetuada com Atosibano Altan 6,75 mg/0,9 ml solução injetável, imediatamente seguida por uma perfusão contínua de dose elevada (perfusão de carga a 300 microgramas/minuto) de Atosibano Altan 37,5 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão durante três horas, seguida por uma dose mais baixa de Atosibano Altan 37,5 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão (perfusão subsequente a 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 Atosibano Altan não deve, de preferência, exceder 330,75 mg de atosibano.

A terapêutica intravenosa utilizando a injeção de bolus inicial deve ser iniciada logo que possível após um diagnóstico de trabalho de parto prematuro. Uma vez injetado o bolus, prosseguir com a perfusão (Ver Resumo das Características do Medicamento Atosibano Altan 37,5 mg/5 ml, concentrado para solução para perfusão). No caso de persistência das contrações uterinas durante o tratamento com Atosibano Altan, deve considerar-se uma terapêutica alternativa.

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

Fase	Regime	Taxa de perfusão	Dose de atosibano
1	Injeção por bolus 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

#### Retratamento

No caso de haver necessidade de um retratamento com atosibano, este deve começar também com uma injeção de bolus de Atosibano Altan 6,75 mg/0,9 ml, solução injetável seguida pela perfusão com Atosibano Altan 37,5 mg/5 ml, concentrado para solução para perfusão.

#### Doentes com compromisso renal e 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 do Atosibano Altan 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

Atosibano Altan 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 infeção intrauterina
- Placenta prévia
- Deslocamento da placenta
- Quaisquer outras condições da mãe ou do feto, em que a continuação da gravidez seja perigosa
- Hipersensibilidade conhecida a 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 nos 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 retratamento com Atosibano Altan é possível, mas a experiência clínica disponível é limitada relativa a retratamentos múltiplos, até 3 retratamentos (ver secção 4.2). No caso de atraso do crescimento intrauterino, a decisão de continuar ou de reiniciar a administração do Atosibano Altan 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 beta miméticos 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

##### Gravidez

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 Atosibano Altan, uma vez que a libertação de oxitocina durante a amamentação pode aumentar a contractilidade uterina, e pode contrariar o efeito do tratamento tocolítico.

##### Amamentação

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.

##### Fertilidade

Estudos de toxicidade embrio-fetal não demonstraram efeitos tóxicos do atosibano. Não foram efetuados estudos que abrangessem a fase de fertilidade e pré-implementação 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 ligeira. 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 beta-mimético.

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

Classes de sistemas de órgãos (CSO) MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Doenças do sistema imunitário				Reações alérgicas

Doenças do metabolismo e da nutrição		Hiperglicemia		
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 e injeção	Febre	

#### 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 beta miméticos 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 através do sistema nacional de notificação descrito em baixo.

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](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Foram relatados poucos casos de sobredosagem com atosibano, 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

#### Mecanismo de ação

Atosibano Altan 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 uma capacidade de ligação a recetores de oxitocina, e de diminuição da frequência das contrações e do tônus da musculatura uterina, resultando numa supressão das contrações uterinas. O atosibano mostrou também ligar-se ao recetor da vasopressina inibindo, assim, o efeito da vasopressina. Em animais, o atosibano não exibiu efeitos cardiovasculares.

#### Efeitos farmacodinâmicos

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 ( $\leq 4$  contrações/hora) durante 12 horas.

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

#### Eficácia e segurança clínicas

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  $\beta$ -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 foram causados 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  $\beta$ -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 beta-miméticos com uma idade gestacional de 24-28 semanas. Contudo, este resultado foi baseado numa amostra muito pequena (n=129 de doentes).

CrITÉRIOS secundÁRIOS: os parÁmetros 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 parÁmetro não existiu diferença entre o grupo de atosibano e o grupo beta-mimético.

A idade gestacional média (DS) 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  $\beta$ -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 medio (DS) a nascença foi de 2491 (813) g no grupo com atosibano e 2461 (831) g no grupo com  $\beta$ -agonistas ( $p=0,58$ ).

Os resultados fetais e maternos aparentemente não diferiram entre o grupo com atosibano e o grupo com  $\beta$ -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 retratamento, 8 receberam, pelo menos, 2 retratamentos e 2 receberam 3 retratamentos (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 foram 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

Num estudo clínico realizado com mulheres saudáveis não grávidas que receberam perfusões de atosibano (10 a 300 microgramas/min durante 12 horas), as concentrações plasmáticas em estado estacionário aumentaram proporcionalmente à dose. Foi também demonstrado que a clearance, o volume de distribuição e o tempo de semi-vida de eliminação são independentes da dose.

### Distribuição

Num estudo clínico realizado com mulheres em trabalho de parto prematuro que receberam atosibano por perfusão (300 microgramas/min durante 6 a 12 horas), as concentrações plasmáticas de estado estacionário foram atingidas ao fim de uma hora após o início da perfusão (média  $442 \pm 73$  ng/ml, intervalo de 298 a 533 ng/ml).

Após a conclusão da perfusão, a concentração plasmática diminuiu rapidamente com um perfil bifásico, com um tempo de semivida inicial ( $t_{01}$ ) e final ( $t_{02}$ ) de  $0,21 \pm 0,01$ h

e  $1,7 \pm 0,3$  h, 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 de 46% a 48%. Não se sabe, contudo, se a fração livre difere significativamente nos compartimentos materno e fetal. O atosibano não sofre ligação aos glóbulos vermelhos.

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

#### Metabolismo e eliminação

Nos voluntários humanos foram identificados dois metabolitos no plasma e na urina. As razões de concentração 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, respetivamente. Não se sabe se o metabolito M1 se acumula nos tecidos.

O atosibano é detetado apenas em pequenas quantidades na urina, sendo a sua concentração urinária 50 vezes inferior à concentração de 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).

#### Populações especiais

Não existe experiência do 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 a 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 a recebida pelo feto humano durante



perfusões intravenosas em mulheres. Estudos em animais demonstraram inibição da lactação tal como esperado dada a 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  
Água para preparações injetáveis

### 6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

### 6.3 Prazo de validade

4 anos  
Após a abertura da ampola, o medicamento tem que ser utilizado imediatamente

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para condições de armazenamento após a primeira abertura do medicamento, ver secção 6.3.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampola (2 ml) de vidro tipo I.

Ampola de vidro (7,5 mg/ml): embalagem de 1 x 2 ml.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Quando não é necessário utilizar toda a solução reconstituída, qualquer solução não utilizada deve ser rejeitada de acordo com os requerimentos locais.

As ampolas devem ser inspecionadas visualmente relativamente a partículas e descoloração antes da administração.

Preparação da injeção intravenosa inicial:

Retire 0,9 ml de uma ampola de Atosibano Altan 6,75 mg/0,9ml, solução injetável rotulada com 0,9 ml e administre lentamente como uma dose por bolus intravenoso, durante um minuto, sob vigilância médica adequada numa unidade de obstetrícia.

Atosibano Altan 6,75 mg/0,9 ml, solução injetável deve ser utilizada imediatamente após abertura da ampola.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Altan Pharmaceuticals, S.A.  
C/ Cólquide, nº6, Portal 2, 1ª Planta  
Oficina F, Edifício Prisma,  
Las Rozas, 28230 Madrid  
Espanha

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO