ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Atosibano SUN 6,75 mg/0,9 ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco de 0,9 ml de solução contém 6,75 mg de 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 é indicado para atrasar o parto prematuro iminente em mulheres grávidas adultas com:
- contrações uterinas regulares com, pelo menos, 30 segundos de duração e frequência ≥ 4 a cada 30 minutos;
- uma dilatação cervical de 1 a 3 cm (0 a 3 para nulíparas) e um apagamento ≥ 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 deve ser iniciado e acompanhado por um médico experiente no tratamento do parto prematuro.

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

A terapêutica intravenosa utilizando a injeção de bólus inicial deve ser iniciada logo que possível após um diagnóstico de trabalho de parto prematuro. Uma vez injetado o bólus, prosseguir com a perfusão (Ver Resumo das Características do Medicamento de Atosibano SUN 37,5 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão). No caso de persistência das contrações uterinas durante o tratamento com atosibano, 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 atosibano 6,75 mg/0,9 ml solução injetável seguida pela perfusão com atosibano 37,5 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão.

Populações especiais

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 do atosibano em mulheres grávidas com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

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

4.3 Contraindicações

O atosibano não deverá ser utilizado nas seguintes condições:

- Idade gestacional inferior a 24 semanas ou superior a 33 semanas completas
- Rutura 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
- Descolamento 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 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 re-tratamento com atosibano 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 atosibano depende da avaliação da maturidade fetal.

A monitorização das contrações uterinas e da frequência cardíaca fetal durante a administração de 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 medicamento.

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

O atosibano apenas deve ser utilizado quando for diagnosticado um trabalho de parto prematuro nos tempos de gestação entre 24 e 33 semanas completas.

Amamentação

Se, durante a gravidez, a mulher já estiver a amamentar uma criança anterior, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com atosibano, uma vez que a libertação de oxitocina durante a amamentação pode aumentar a contractibilidade 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.

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 embriónico (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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 betamimético.

Lista tabelada de reações adversas

A frequência das reações adversas abaixo listadas é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100, <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100); raros (≥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 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 de 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 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 através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

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: Outros ginecológicos, código ATC: G02CX01

Atosibano SUN contém atosibano (DCI), um péptido sintético ([Mpa^{1}, D-Tyr(Et)^{2}, Thr^{4},Orn^{8}]-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 tónus 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.

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 das 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 a 28 semanas. Contudo, este resultado foi baseado numa amostra muito pequena (n=129 doentes).

Critérios secundários: os parâmetros de eficácia secundários 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 (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 β-agonistas, respetivamente (p=0,37). A admissão numa 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 (DS) 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 ensaios 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 foram de 5/295 (1,7%) no grupo do 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 gestacional 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 do placebo e 1,5% no grupo do 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 semi-vida são independentes da dose.

Absorção

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 semi-vida inicial (t_α) e final (t_β) de 0,21 ± 0,01 e 1,7 ± 0,3 horas, respetivamente. O valor médio da depuração foi de 41,8 ± 8,2 L/h.

Distribuição

O valor médio do volume de distribuição foi de 18,3 ± 6,8 L.

Em mulheres grávidas, a ligação do atosibano às proteínas plasmáticas é de 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.

O 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.

Biotransformação

Foram identificados dois metabolitos no plasma e na urina em voluntárias. As taxas do metabolito principal M1 (des-(Orn^8, Gly-NH_2 ^{9}) -29)-[Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4]-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 M1 se acumula nos tecidos.

Eliminação

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).

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 (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 estádio 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 1M
Água para injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após a abertura do frasco, o medicamento tem que ser utilizado imediatamente.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°– 8°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada frasco de solução injetável contém 0,9 ml de solução, que corresponde a 6,75 mg de atosibano. Frasco para injetáveis de vidro tubular incolor (tipo I) com vedante cinzento de borracha bromobutílica e selado com uma cápsula roxa de remoção fácil em alumínio.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os frascos devem ser inspecionados visualmente no que respeita a partículas e descoloração antes da administração.

Preparação da injeção intravenosa inicial:
Retire 0,9 ml de um frasco de atosibano 6,75 mg/0,9ml solução injetável, rotulado com 0,9 ml, e administre lentamente como uma dose de bólus intravenosa durante um minuto, sob vigilância médica adequada numa unidade de obstetrícia. O atosibano 6,75 mg/0,9 ml solução injetável deve ser utilizado imediatamente.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos

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

EU/1/13/852/001

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

Data da primeira autorização: 31 de julho de 2013
Data da última renovação: 28 de maio de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Atosibano SUN 37,5 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco de 5 ml de solução contém 37,5 mg de atosibano (sob a forma de acetato).
Cada ml de solução contém 7,5 mg de atosibano.

Após a diluição a concentração de atosibano é de 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.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O atosibano é indicado para atrasar o parto prematuro iminente em mulheres grávidas adultas com:
- contrações uterinas regulares com, pelo menos, 30 segundos de duração e frequência ≥ 4 a cada 30 minutos;
- uma dilatação cervical de 1 a 3 cm (0 a 3 para nulíparas) e um apagamento ≥ 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 deve ser iniciado e acompanhado por um médico experiente no tratamento do parto prematuro.

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

A terapêutica intravenosa utilizando a injeção de bólus inicial de atosibano 6,75 mg/0,9 ml solução injetável (ver Resumo das Características do Medicamento) 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 atosibano, 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 atosibano 6,75 mg/0,9 ml solução injetável seguida pela perfusão com atosibano 37,5 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão.

Populações especiais

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 do atosibano em mulheres grávidas com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

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

4.3 Contraindicações

O atosibano não deverá ser utilizado nas seguintes condições:
- Idade gestacional inferior a 24 semanas ou superior a 33 semanas completas
- Rutura 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
- Descolamento 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 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 re-tratamento com atosibano 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 atosibano depende da avaliação da maturidade fetal.

A monitorização das contrações uterinas e da frequência cardíaca fetal durante a administração de 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 medicamento.

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

O atosibano apenas deve ser utilizado quando for diagnosticado um trabalho de parto prematuro nos tempos de gestação entre 24 e 33 semanas completas.

Amamentação

Se, durante a gravidez, a mulher já estiver a amamentar uma criança anterior, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com atosibano, uma vez que a libertação de oxitocina durante a amamentação pode aumentar a contractibilidade 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.

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 embriónico (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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 betamimético.

Lista tabelada de reações adversas

A frequência das reações adversas abaixo listadas é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100, <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100); raros (≥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 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 de 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 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 através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

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: Outros ginecológicos, código ATC: G02CX01

Atosibano SUN contém atosibano (DCI), um péptido sintético ([Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4,Orn^8]-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 tónus 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.

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 das 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 a 28 semanas. Contudo, este resultado foi baseado numa amostra muito pequena (n=129 doentes).

Critérios secundários: os parâmetros de eficácia secundários 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 (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 β-agonistas, respetivamente (p=0,37). A admissão numa 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 (DS) 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 foram de 5/295 (1,7%) no grupo do 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 gestacional 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 do placebo e 1,5% no grupo do 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 semi-vida são independentes da dose.

Absorção

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 semi-vida inicial (t_α) e final (t_β) de 0,21 ± 0,01 e 1,7 ± 0,3 horas, respetivamente. O valor médio da depuração foi de 41,8 ± 8,2 L/h.

Distribuição

O valor médio do volume de distribuição foi de 18,3 ± 6,8 L.

Em mulheres grávidas, a ligação do atosibano às proteínas plasmáticas é de 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.

O 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.

Biotransformação

Foram identificados dois metabolitos no plasma e na urina em voluntárias. As taxas do metabolito principal M1 (des-(Orn^8, Gly-NH_2 ^{9}) -29)-[Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4]-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 M1 se acumula nos tecidos.

Eliminação

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).

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 (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 estádio 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 1M
Água para 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.

Depois de o frasco ser aberto, a diluição tem que ser feita imediatamente.
A solução diluída para administração intravenosa deve ser utilizada durante as 24 horas seguintes após a preparação.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°– 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 de concentrado para solução para perfusão contém 5 ml de solução que correspondem a 37,5 mg de atosibano.
Frasco para injetáveis de vidro tubular incolor (tipo I) com vedante cinzento de borracha bromobutílica e selado com uma cápsula roxa de remoção fácil em alumínio.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os frascos devem ser inspecionados visualmente no que respeita a partículas e descoloração antes da administração.

<u>Preparação da solução de perfusão intravenosa:</u>

Para perfusão intravenosa, no seguimento da dose de bólus, o atosibano 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.

Retire 10 ml da solução de um saco para perfusão de 100 ml e deite fora. Substitua por 10 ml de atosibano 37,5 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão de dois frascos de 5 ml de forma a obter uma concentração de 75 mg de atosibano em 100 ml.

O medicamento 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.

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

Se for utilizado um saco de perfusão com um volume diferente, deve ser efetuado o cálculo proporcional para a preparação.

Para obter uma dosagem exata, recomenda-se a utilização de um 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 o atosibano.

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.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos

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

EU/1/13/852/002

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

Data da primeira autorização: 31 de julho de 2013
Data da última renovação: 28 de maio de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
PAÍSES BAIXOS

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2)

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem de cartão

1. NOME DO MEDICAMENTO

Atosibano SUN 6,75 mg/0,9 ml solução injetável
atosibano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, ácido clorídrico 1M e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não usar caso o envoltório estiver danificado.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
Após abertura do frasco, a solução deve ser utilizada imediatamente.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos

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

EU/1/13/852/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Atosibano SUN 6,75 mg/0,9 ml injetável
atosibano
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

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

6. OUTRAS

EU/1/13/852/001

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem de cartão

1. NOME DO MEDICAMENTO

Atosibano SUN 37,5 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão
atosibano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco de 5 ml de solução contém 37,5 mg de atosibano (sob a forma de acetato).
Cada ml de solução contém 7,5 mg de atosibano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, ácido clorídrico 1M e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão.

1 frasco (7,5 mg/ml)

Fornece 0,75 mg/ml quando diluído como recomendado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para via intravenosa após diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não usar caso o envoltório estiver danificado.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
A solução diluída deve ser utilizada num prazo de 24 horas.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos

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

EU/1/13/852/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Atosibano SUN 37,5 mg/5 ml concentrado estéril
atosibano
IV após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml (7,5 mg/ml)

6. OUTRAS

EU/1/13/852/002

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Atosibano SUN 6,75 mg/0,9 ml solução injetável
atosibano

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, parteira ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Atosibano SUN e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Atosibano SUN
3. Como Atosibano SUN será administrado
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Atosibano SUN
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Atosibano SUN e para que é utilizado

Atosibano SUN contém atosibano. Atosibano SUN é utilizado para retardar o nascimento prematuro do seu bebé. Atosibano SUN é utilizado em mulheres grávidas adultas, desde a semana 24 até à semana 33 de gravidez.

Atosibano SUN atua ao tornar as contrações no seu útero mais fracas. Também faz com que as contrações ocorram com menos frequência. Isto é conseguido bloqueando o efeito de uma hormona natural no seu corpo chamada "oxitocina" que faz com que o seu útero se contraia.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Atosibano SUN

Não utilize Atosibano SUN
- Se tem alergia ao atosibano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se o seu tempo de gestação é inferior a 24 semanas.
- Se o seu tempo de gestação é superior a 33 semanas.
- Se as suas águas rebentaram (rutura prematura das membranas) e completou 30 ou mais semanas de gravidez.
- Se o seu feto tem uma frequência cardíaca anormal.
- Se está a sangrar da vagina e o seu médico decidir que o seu bebé deve nascer já.
- Se tem uma condição chamada "pré-eclâmpsia grave" e o seu médico decidir que o seu bebé deve nascer já. Pré-eclâmpsia grave é quando tem a tensão arterial muito alta, retenção de líquidos e/ou proteína na urina.
- Se tem uma condição chamada "eclâmpsia" que é semelhante à "pré-eclâmpsia grave" mas em que também tem ataques (convulsões). Isto significa que o bebé tem que nascer de imediato.
- Se o seu feto morreu.
- Se tem ou pode ter uma infeção no útero.
- Se a sua placenta está a tapar o canal de nascimento.
- Se a sua placenta se está a descolar da parede do útero.

- Se a mãe ou o seu feto têm qualquer outra condição em que seja perigoso continuar a gravidez.

Não utilize Atosibano SUN se qualquer uma destas condições se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico, parteira ou farmacêutico antes de lhe ser administrado Atosibano SUN.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico, parteira ou farmacêutico antes de lhe ser administrado Atosibano SUN:
- Se pensa que as suas águas poderão ter rebentado (rutura prematura das membranas).
- Se tem problemas nos rins ou no fígado.
- Se está entre as 24 e 27 semanas de gravidez.
- Se está grávida de mais do que um bebé.
- Se as suas contrações recomeçarem, o tratamento com Atosibano SUN pode ser repetido até três vezes.
- Se o seu feto é pequeno para o seu tempo de gravidez.
- O seu útero poderá ter menos capacidade de se contrair depois de o seu bebé ter nascido. Isto poderá causar sangramento.
- Se está grávida de mais do que um bebé e/ou se lhe estão a ser administrados medicamentos que possam atrasar o nascimento do seu bebé, tais como medicamentos utilizados para a hipertensão. Isto pode aumentar o risco de edema pulmonar (acumulação de líquido nos pulmões).

Se alguma das condições acima se aplicar a si (ou se não tiver a certeza) fale com o seu médico, parteira ou farmacêutico antes de lhe ser administrado Atosibano SUN.

Crianças e adolescentes
Atosibano SUN não foi estudado em mulheres grávidas com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Atosibano SUN
Informe o seu médico, parteira ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação
Se está grávida e a amamentar uma criança anterior, deve parar a amamentação durante o tratamento com Atosibano SUN.

3. Como Atosibano SUN será administrado

Atosibano SUN ser-lhe-á administrado num hospital por um médico, enfermeiro ou parteira. Eles irão decidir de quanto é que necessita. Eles irão também confirmar que a solução está transparente e sem partículas.

Atosibano SUN será administrado numa veia (intravenosamente) em três passos:
- A primeira injeção de 6,75 mg em 0,9 ml será injetada lentamente na sua veia durante um minuto.
- Em seguida, ser-lhe-á administrada uma perfusão contínua (gotejamento) a uma dose de 18 mg por hora durante 3 horas.
- Depois ser-lhe-á administrada outra perfusão contínua (gotejamento) de uma dose de 6 mg por hora durante um máximo de 45 horas ou até as suas contrações terem parado.

O tratamento não deverá durar mais de 48 horas no total.

Pode ser administrado um tratamento adicional com Atosibano SUN se as suas contrações recomeçarem. O tratamento com Atosibano SUN pode ser repetido até três vezes.

Durante o tratamento com Atosibano SUN, as suas contrações e a frequência cardíaca do seu bebé

poderão ser monitorizadas.

É recomendado que não sejam utilizados mais de três re-tratamentos durante uma gravidez.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos secundários observados na mãe são geralmente ligeiros. Não existem efeitos secundários conhecidos no bebé por nascer ou recém-nascido.

Os seguintes efeitos secundários podem ocorrer com este medicamento:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)
- Sentir vontade de vomitar (náuseas).

Frequentes (podem afetar menos de 1 em 10 pessoas)
- Dores de cabeça.
- Tonturas.
- Afrontamentos.
- Vómitos.
- Batimento cardíaco rápido.
- Tensão arterial baixa. Os sinais podem incluir sentir-se tonta ou atordoada.
- Uma reação no local onde a injeção foi administrada.
- Açúcar alto no sangue.

Pouco frequentes (podem afetar menos de 1 em 100 pessoas)
- Temperatura alta (febre).
- Dificuldade em dormir (insónia).
- Prurido.
- Erupção cutânea.

Raros (podem afetar menos de 1 em 1.000 pessoas)
- O seu útero poderá ter menos capacidade de se contrair depois de o seu bebé ter nascido. Isto poderá causar sangramento.
- Reações alérgicas.

Poderá ter falta de ar ou edema pulmonar (acumulação de líquido nos pulmões), particularmente se estiver grávida de mais do que um bebé e/ou lhe estiverem a ser administrados medicamentos que possam atrasar o nascimento do seu bebé, tais como medicamentos utilizados para tratar a hipertensão.

Comunicação de efeitos secundários
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, parteira ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.
Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Atosibano SUN

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo após VAL. {MM/AAAA}. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°– 8°C). Após a abertura do frasco, o medicamento tem que ser utilizado imediatamente.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize Atosibano SUN se verificar partículas em suspensão ou descoloração antes da administração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Atosibano SUN
- A substância ativa é o atosibano.
- Cada frasco de Atosibano SUN 6,75 mg/0,9 ml solução injetável contém acetato de atosibano equivalente a 6,75 mg de atosibano em 0,9 ml.
- Os outros componentes são manitol, ácido clorídrico 1M e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Atosibano SUN e conteúdo da embalagem
Atosibano SUN 6,75 mg/0,9 ml solução injetável é uma solução transparente e incolor sem partículas. Uma embalagem contém um frasco com 0,9 ml de solução.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação
Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

INSTRUÇÃO PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:
(Ver também secção 3)

Instruções de utilização
Antes de utilizar Atosibano SUN, a solução deve ser examinada para assegurar que está límpida e livre de partículas.

Atosibano SUN é administrado por via intravenosa em três fases sucessivas:
- A injeção intravenosa inicial de 6,75 mg em 0,9 ml é administrada lentamente na veia, durante um minuto.
- É administrada uma perfusão contínua a uma taxa de 24 ml/hora, durante 3 horas.
- É administrada uma perfusão contínua a uma taxa de 8 ml/hora, durante um máximo de 45 horas, ou até que as contrações do útero parem.

A duração total do tratamento não deve exceder as 48 horas. Podem ser utilizados mais ciclos de tratamento com Atosibano SUN se as contrações recorrerem. É recomendado que não sejam utilizados mais de três re-tratamentos durante uma gravidez.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Atosibano SUN 37,5 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão
atosibano

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, parteira ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Atosibano SUN e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Atosibano SUN
3. Como Atosibano SUN será administrado
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Atosibano SUN
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Atosibano SUN e para que é utilizado

Atosibano SUN contém atosibano. Atosibano SUN é utilizado para retardar o nascimento prematuro do seu bebé. Atosibano SUN é utilizado em mulheres grávidas adultas, desde a semana 24 até à semana 33 de gravidez.

Atosibano SUN atua ao tornar as contrações no seu útero mais fracas. Também faz com que as contrações ocorram com menos frequência. Isto é conseguido bloqueando o efeito de uma hormona natural no seu corpo chamada "oxitocina" que faz com que o seu útero se contraia.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Atosibano SUN

Não utilize Atosibano SUN
- Se tem alergia ao atosibano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se o seu tempo de gestação é inferior a 24 semanas.
- Se o seu tempo de gestação é superior a 33 semanas.
- Se as suas águas rebentaram (rutura prematura das membranas) e completou 30 ou mais semanas de gravidez.
- Se o seu feto tem uma frequência cardíaca anormal.
- Se está a sangrar da vagina e o seu médico decidir que o seu bebé deve nascer já.
- Se tem uma condição chamada "pré-eclâmpsia grave" e o seu médico decidir que o seu bebé deve nascer já. Pré-eclâmpsia grave é quando tem a tensão arterial muito alta, retenção de líquidos e/ou proteína na urina.
- Se tem uma condição chamada "eclâmpsia" que é semelhante à "pré-eclâmpsia grave" mas em que também tem ataques (convulsões). Isto significa que o bebé tem que nascer de imediato.
- Se o seu feto morreu.
- Se tem ou pode ter uma infeção no útero.
- Se a sua placenta está a tapar o canal de nascimento.
- Se a sua placenta se está a descolar da parede do útero.

- Se a mãe ou o seu feto têm qualquer outra condição em que seja perigoso continuar a gravidez.

Não utilize Atosibano SUN se qualquer uma destas condições se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico, parteira ou farmacêutico antes de lhe ser administrado Atosibano SUN.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico, parteira ou farmacêutico antes de lhe ser administrado Atosibano SUN:
- Se pensa que as suas águas poderão ter rebentado (rutura prematura das membranas).
- Se tem problemas nos rins ou no fígado.
- Se está entre as 24 e 27 semanas de gravidez.
- Se está grávida de mais do que um bebé.
- Se as suas contrações recomeçarem, o tratamento com Atosibano SUN pode ser repetido até três vezes.
- Se o seu feto é pequeno para o seu tempo de gravidez.
- O seu útero poderá ter menos capacidade de se contrair depois de o seu bebé ter nascido. Isto poderá causar sangramento.
- Se está grávida de mais do que um bebé e/ou se lhe estão a ser administrados medicamentos que possam atrasar o nascimento do seu bebé, tais como medicamentos utilizados para a hipertensão. Isto pode aumentar o risco de edema pulmonar (acumulação de líquido nos pulmões).

Se alguma das condições acima se aplicar a si (ou se não tiver a certeza) fale com o seu médico, parteira ou farmacêutico antes de lhe ser administrado Atosibano SUN.

Crianças e adolescentes
Atosibano SUN não foi estudado em mulheres grávidas com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Atosibano SUN
Informe o seu médico, parteira ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação
Se está grávida e a amamentar uma criança anterior, deve parar a amamentação durante o tratamento com Atosibano SUN.

3. Como Atosibano SUN será administrado

Atosibano SUN ser-lhe-á administrado num hospital por um médico, enfermeiro ou parteira. Eles irão decidir de quanto é que necessita. Eles irão também confirmar que a solução está transparente e sem partículas.

Atosibano SUN será administrado numa veia (intravenosamente) em três passos:
- A primeira injeção de 6,75 mg em 0,9 ml será injetada lentamente na sua veia durante um minuto.
- Em seguida, ser-lhe-á administrada uma perfusão contínua (gotejamento) a uma dose de 18 mg por hora durante 3 horas.
- Depois ser-lhe-á administrada outra perfusão contínua (gotejamento) de uma dose de 6 mg por hora durante um máximo de 45 horas ou até as suas contrações terem parado.

O tratamento não deverá durar mais de 48 horas no total.

Pode ser administrado um tratamento adicional com Atosibano SUN se as suas contrações recomeçarem. O tratamento com Atosibano SUN pode ser repetido até três vezes.

Durante o tratamento com Atosibano SUN, as suas contrações e a frequência cardíaca do seu bebé

poderão ser monitorizadas.

É recomendado que não sejam utilizados mais de três re-tratamentos durante uma gravidez.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos secundários observados na mãe são geralmente ligeiros. Não existem efeitos secundários conhecidos no bebé por nascer ou recém-nascido.

Os seguintes efeitos secundários podem ocorrer com este medicamento:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)
- Sentir vontade de vomitar (náuseas).

Frequentes (podem afetar menos de 1 em 10 pessoas)
- Dores de cabeça.
- Tonturas.
- Afrontamentos.
- Vómitos.
- Batimento cardíaco rápido.
- Tensão arterial baixa. Os sinais podem incluir sentir-se tonta ou atordoada.
- Uma reação no local onde a injeção foi administrada.
- Açúcar alto no sangue.

Pouco frequentes (podem afetar menos de 1 em 100 pessoas)
- Temperatura alta (febre).
- Dificuldade em dormir (insónia).
- Prurido.
- Erupção cutânea.

Raros (podem afetar menos de 1 em 1.000 pessoas)
- O seu útero poderá ter menos capacidade de se contrair depois de o seu bebé ter nascido. Isto poderá causar sangramento.
- Reações alérgicas.

Poderá ter falta de ar ou edema pulmonar (acumulação de líquido nos pulmões), particularmente se estiver grávida de mais do que um bebé e/ou lhe estiverem a ser administrados medicamentos que possam atrasar o nascimento do seu bebé, tais como medicamentos utilizados para tratar a hipertensão.

Comunicação de efeitos secundários
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, parteira ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Atosibano SUN

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo após VAL. {MM/AAAA}.

O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°– 8°C). As diluições para administração intravenosa têm de ser utilizadas dentro de 24 horas após a preparação.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize Atosibano SUN se verificar partículas em suspensão ou descoloração antes da administração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Atosibano SUN
- A substância ativa é o atosibano.
- Cada frasco de Atosibano SUN 37,5 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão contém acetato de atosibano equivalente a 37,5 mg de atosibano em 5 ml.
- Os outros componentes são manitol, ácido clorídrico 1M e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Atosibano SUN e conteúdo da embalagem
Atosibano SUN 37,5 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão é uma solução transparente e incolor sem partículas.
Uma embalagem contém um frasco com 5 ml de solução.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação
Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

INSTRUÇÃO PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:
(Ver também secção 3)

Instruções de utilização
Antes de utilizar Atosibano SUN, a solução deve ser examinada para assegurar que está límpida e livre de partículas.

Atosibano SUN é administrado por via intravenosa em três fases sucessivas:
- A injeção intravenosa inicial de 6,75 mg em 0,9 ml é administrada lentamente na veia, durante um minuto.
- É administrada uma perfusão contínua a uma taxa de 24 ml/hora, durante 3 horas.
- É administrada uma perfusão contínua a uma taxa de 8 ml/hora, durante um máximo de 45 horas, ou até que as contrações do útero parem.

A duração total do tratamento não deve exceder as 48 horas. Podem ser utilizados mais ciclos de tratamento com Atosibano SUN se as contrações recorrerem. É recomendado que não sejam utilizados mais de três re-tratamentos durante uma gravidez.

Preparação da perfusão intravenosa
A perfusão intravenosa é preparada diluindo Atosibano SUN 37,5 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão em solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), solução de Lactato de Ringer ou solução de glucose 5% p/v. Isto é feito através da remoção de 10 ml de solução de um saco de perfusão de 100 ml e pela substituição deste por 10 ml de Atosibano SUN 37,5 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão de dois frascos de 5 ml para obter uma concentração de 75 mg de atosibano em 100 ml. Se for utilizado um saco de perfusão com um volume diferente, deve ser efetuado o cálculo proporcional para a preparação.
Atosibano SUN não deve ser misturado com outros medicamentos no saco de perfusão.