

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis 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

Tractocile está indicado para atrasar o parto prematuro iminente em mulheres grávidas adultas com:

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

Tractocile é administrado por via intravenosa em três fases sucessivas: uma dose de bólus inicial (6,75 mg), efetuada com Tractocile 6,75 mg/0,9 ml solução injetável, imediatamente seguida por uma perfusão contínua de dose elevada (perfusão de carga 300 microgramas/minuto) de Tractocile 37,5 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão durante três horas, seguida por uma dose mais baixa de Tractocile 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 Tractocile 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 Tractocile 37,5 mg/5 ml, concentrado para solução para perfusão). No caso de persistência das contrações uterinas durante o tratamento com Tractocile, 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 Tractocile 6,75 mg/0,9 ml, solução injetável seguida pela perfusão com Tractocile 37,5 mg/5 ml, concentrado para solução para perfusão.

Doentes com compromisso renal ou hepático

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

População pediátrica

A segurança e eficácia do Tractocile 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

Tractocile 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 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 ruptura 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 Tractocile 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 do Tractocile depende da avaliação da maturidade fetal.

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

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Atosibano apenas deve ser utilizado quando for diagnosticado um trabalho de parto prematuro nos tempos de gestação entre 24 e 33 semanas completas. Se durante a gravidez a mulher já estiver a amamentar uma criança anterior, então a amamentação deverá ser descontinuada durante o tratamento com Tractocile, 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.

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 embrionico (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 betamimético.

A frequência das reações adversas abaixo listadas é 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 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 abaixo:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque de Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

e-mail: 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

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

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

Critérios primários: o resultado de eficácia primário foi a proporção de mulheres que não deram à luz e que não necessitaram de tocolise alternativa num período de 7 dias após o início do tratamento. Os dados mostraram que 59,6% (n=201) e 47,7% (n=163) das mulheres tratadas com atosibano e β -agonista (p=0,0004), respetivamente, não deram à luz e não necessitaram de tocolise alternativa durante 7 dias após o início do tratamento. A maioria dos insucessos do tratamento no CAP-001 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 β -agonista (n=20, 5,8%).

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

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

A idade gestacional média (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 a uma unidade de cuidados intensivos neonatais (UCIN) foi semelhante para ambos os grupos de

tratamento (aproximadamente 30%), tal como o foi a duração do internamento e a terapia de ventilação. O peso médio (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 foi de 5/295 (1.7%) no grupo placebo e de 15/288 (5.2%) no grupo do atosibano, das quais duas ocorreram aos 5 e 8 meses de idade. No grupo do atosibano onze das 15 mortes ocorreram em gravidezes com idade de gestação de 20 a 24 semanas, embora neste subgrupo a distribuição de doentes tivesse sido desigual (19 mulheres com atosibano, 4 com placebo). Em mulheres com uma idade gestacional superior a 24 semanas, não se verificou qualquer diferença no índice de mortalidade (1.7% no grupo placebo e 1.5% no grupo atosibano).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

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

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

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

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

Atosibano atravessa a placenta. Após uma perfusão de 300 microgramas/min em mulheres grávidas saudáveis de termo, a relação de concentração de atosibano fetal/maternal foi de 0,12. Foram identificados dois metabolitos no plasma e na urina em voluntárias. As taxas do metabolito principal M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH₂⁹)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-oxitocina) para as concentrações de atosibano no plasma foram de 1,4 e 2,8 na segunda hora e no fim da perfusão, respetivamente. Não se sabe se o M1 se acumula nos tecidos. O atosibano é detetado apenas em pequenas quantidades na urina, sendo a sua concentração urinária 50 vezes inferior à do M1. A proporção de atosibano eliminada nas fezes não é conhecida. O principal metabolito M1 é aproximadamente 10 vezes menos potente do que o atosibano na inibição das contrações uterinas induzidas pela oxitocina *in vitro*. O metabolito M1 é excretado no leite (ver a secção 4.6).

Não existe experiência no tratamento com atosibano em doentes com compromisso hepático ou renal. É improvável que o compromisso renal exija um ajuste de dose, uma vez que apenas uma pequena

proporção de atosibano é excretada na urina. Em doentes com compromisso hepático o atosibano deve ser utilizado com precaução (ver secções 4.2 e 4.4).

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Não foram efetuados estudos que abrangessem tanto a fertilidade como o pré-desenvolvimento embrionário. Os estudos sobre a toxicidade na reprodução, com dose de implantação superior até a um estágio 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

4 anos.

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

6.4 Precauções especiais de conservação

Guardar no frigorífico (2°C – 8°C).

Guardar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

Natureza e conteúdo do recipiente

Cada frasco de solução injetável contém 0,9 ml de solução, que corresponde a 6,75 mg de atosibano. Frascos de vidro incolor, selados com borossilicato (tipo I) transparente com vedante cinzento de borracha bromobutílica siliconizada, tipo I, e uma cápsula de remoção fácil de polipropileno e alumínio.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

Preparação da injeção intravenosa inicial:

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 4052770 Kastrup Dinamarca
Tel: +45 88 33 88 34

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

EU/1/99/124/001

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

Data da primeira autorização: 20 de Janeiro de 2000
Data da última renovação: 20 de Janeiro de 2010

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

Tractocile 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 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

Tractocile está indicado para atrasar o parto prematuro iminente em mulheres grávidas adultas com:

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

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

A terapia intravenosa utilizando a injeção de bólus inicial de Tractocile 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 Tractocile, deve considerar-se uma terapia 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 Tractocile 6,75 mg/0,9 ml, solução injetável seguida pela perfusão com Tractocile 37,5 mg/5 ml, concentrado para solução para perfusão.

Doentes com compromisso renal ou hepático

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

População pediátrica

A segurança e eficácia do Tractocile 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

Tractocile 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 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 ruptura 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 Tractocile 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 do Tractocile depende da avaliação da maturidade fetal.

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

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Atosibano apenas deve ser utilizado quando for diagnosticado um trabalho de parto prematuro nos tempos de gestação entre 24 e 33 semanas completas. Se durante a gravidez a mulher já estiver a amamentar uma criança anterior, então a amamentação deverá ser descontinuada durante o tratamento com Tractocile, 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.

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 embrionico (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 betamimético.

A frequência das reações adversas abaixo listadas é 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 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 abaixo:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque de Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

e-mail: 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

Tractocile 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. 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.

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

Critérios primários: o resultado de eficácia primário foi a proporção de mulheres que não deram à luz e que não necessitaram de tocolise alternativa num período de 7 dias após o início do tratamento. Os dados mostraram que 59,6% (n=201) e 47,7% (n=163) das mulheres tratadas com atosibano e β -agonista (p=0.0004), respetivamente, não deram à luz e não necessitaram de tocolise alternativa durante 7 dias após o início do tratamento. A maioria dos insucessos do tratamento no CAP-001 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 β -agonista (n=20, 5,8%).

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

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

A idade gestacional média (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 a uma unidade de cuidados intensivos neonatais (UCIN) foi semelhante para ambos os grupos de tratamento (aproximadamente 30%), tal como o foi a duração do internamento e a terapia de ventilação. O peso médio (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 foi de 5/295 (1.7%) no grupo placebo e de 15/288 (5.2%) no grupo do atosibano, das quais duas ocorreram aos 5 e 8 meses de idade. No grupo do atosibano onze das 15 mortes ocorreram em gravidezes com idade de gestação de 20 a 24 semanas, embora neste subgrupo a distribuição de doentes tivesse sido desigual (19 mulheres com atosibano, 4 com placebo). Em mulheres com uma idade gestacional superior a 24 semanas, não se verificou qualquer diferença no índice de mortalidade (1.7% no grupo placebo e 1.5% no grupo atosibano).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

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

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

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

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

Atosibano atravessa a placenta. Após uma perfusão de 300 microgramas/min em mulheres grávidas saudáveis de termo, a relação de concentração de atosibano fetal/maternal foi de 0,12. Foram identificados dois metabolitos no plasma e na urina em voluntárias. As taxas do metabolito principal M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH₂⁹)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-oxitocina) para as concentrações de atosibano no plasma foram de 1,4 e 2,8 na segunda hora e no fim da perfusão, respetivamente. Não se sabe se o M1 se acumula nos tecidos. O atosibano é detetado apenas em pequenas quantidades na urina, sendo a sua concentração urinária 50 vezes inferior à do M1. A proporção de atosibano eliminada nas fezes não é conhecida. O principal metabolito M1 é aproximadamente 10 vezes menos potente do que o atosibano na inibição das contrações uterinas induzidas pela oxitocina *in vitro*. O metabolito M1 é excretado no leite (ver a secção 4.6).

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Não foram efetuados estudos que abrangessem tanto a fertilidade como o pré-desenvolvimento embrionário. Os estudos sobre a toxicidade na reprodução, com dose de implantação superior até a um estágio 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

4 anos.

Depois do 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

Guardar no frigorífico (2°C – 8°C).

Guardar 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.

Frascos de vidro incolor, selados com borosilicato (tipo I) transparente com vedante cinzento de borracha bromobutílica siliconizada, tipo I, e uma cápsula de remoção fácil de polipropileno e alumínio.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

Preparação da solução de perfusão intravenosa:

Para perfusão intravenosa, no seguimento da dose de bólus, o Tractocile 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 Tractocile 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 produto reconstituído é uma solução transparente e incolor isenta de partículas.

A perfusão de carga é dada fazendo a perfusão de 24 ml/hora (isto é, 18 mg/hora) da solução preparada anteriormente durante um período de 3 horas sob vigilância médica adequada numa unidade de obstetria. 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 utilizar um saco de perfusão com um volume diferente, deve fazer-se um cálculo proporcional para a preparação.

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

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

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 4052770 Kastrup Dinamarca
Tel: +45 88 33 88 34

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

EU/1/99/124/002

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

Data da primeira autorização: 20 de Janeiro de 2000
Data da última renovação: 20 de Janeiro de 2010

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

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Alemanha

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 atualizados**

Os requisitos para submissão de RPs para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do nº 7 do artigo 107º-C da Diretiva 2001/83 e actualizações subsequentes. Esta lista encontra-se publicada 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 autorização de introdução no mercado (AIM) deve efectuar 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 que sejam 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 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**

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

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol
Ácido Clorídrico
Água para injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
(6,75 mg/0,9 ml)
1 frasco para injectáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para via intravenosa.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Conservar na embalagem original 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

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 4052770 Kastrup Dinamarca
Tel: +45 88 33 88 34

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

EU/1/99/124/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

Tractocile 6,75mg/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

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DE CARTÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tractocile 37,5 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão atosibano

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

Um frasco de 5 ml 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

Manitol
Ácido Clorídrico
Água para injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
(7,5 mg/ml)
Fornece 0,75 mg/ml quando diluído como recomendado
1 frasco para injectáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para via intravenosa
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Armazenar no frigorífico

Armazene na embalagem original 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

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 4052770 Kastrup Dinamarca
Tel: +45 88 33 88 34

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

EU/1/99/124/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

Tractocile 37,5 mg/5 ml concentrado estéril
atosibano
IV

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

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

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

1. O que é Tractocile e para que é utilizado

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

Tractocile atua ao tornar as contrações no seu útero menos fortes. 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 Tractocile

Não utilize Tractocile:

- Se o seu tempo de gestação for inferior a 24 semanas.
- Se o seu tempo de gestação for superior a 33 semanas.
- Se as suas águas tiverem rebentado (rutura prematura das membranas) e tiver completado 30 ou mais semanas de gravidez.
- Se o seu feto tiver um ritmo cardíaco anormal.
- Se tiver sangrado da sua vagina e o seu médico decidir que o seu bebé deve nascer já.
- Se tiver uma condição chamada «pré-eclâmpsia grave» e o seu médico decidir que o seu bebé deve nascer já. Pré-eclâmpsia grave é quando tem pressão sanguínea muito alta, retenção de líquidos e/ou proteína na urina.
- Se tiver 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 tiver morrido.
- Se tiver ou poder ter uma infeção no seu útero.
- Se a sua placenta estiver a tapar o canal de nascimento.
- Se a sua placenta se estiver a descolar da parede do útero.
- Se a mãe ou o filho tiverem qualquer outra condição em que seja perigoso continuar a gravidez.
- Se tem alergia ao atosibano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Não utilize Tractocile 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 Tractocile.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, parteira ou farmacêutico antes de lhe ser administrado Tractocile:

- Se pensa que as suas águas poderão ter rebentado (rutura prematura das membranas).
- Se tiver problemas nos rins ou no fígado.
- Se estiver entre as 24 e 27 semanas de gravidez.
- Se estiver grávida de mais de um bebé.
- Se as suas contrações recomeçarem, o tratamento com Tractocile pode ser repetido até três vezes mais.
- Se o seu feto for pequeno para o seu tempo de gravidez.
- O seu útero poderá ser menos capaz de se contrair após o seu bebé ter nascido. Isto poderá causar sangramento.
- Se estiver grávida de mais de um bebé e/ou se lhe estiverem 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 se lhe ser administrado Tractocile.

Crianças e adolescentes

Tractocile não foi estudado em mulheres grávidas com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Tractocile

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 estiver grávida e a amamentar uma criança anterior, deve parar a amamentação durante o tratamento com Tractocile.

3. Como é que o Tractocile será administrado

Tractocile 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.

Tractocile 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.
- De seguida ser-lhe-á administrada uma perfusão contínua a uma dose de 18 mg por hora durante 3 horas.
- Depois ser-lhe-á administrada outra perfusão contínua de uma dose de 6 mg por hora durante até 45 horas, ou até as suas contrações terem parado.

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

Pode ser administrado tratamento adicional se as suas contrações recomeçarem. O tratamento com Tractocile pode ser repetido até três vezes mais.

Durante o tratamento com Tractocile as suas contrações e o batimento cardíaco do seu bebé poderão ser monitorizados.

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 de gravidade ligeira. Não existem efeitos secundários conhecidos no bebé por nascer ou recém-nascido.

Os seguintes efeitos secundários podem acontecer com este medicamento:

Muito frequentes (afetam mais de 1 em 10 pessoas)

- Sentir vontade de vomitar (náuseas).

Frequentes (afetam menos de 1 em 10 pessoas)

- Dores de cabeça.
- Sentir-se tonto.
- Afrontamentos.
- Vomitar.
- Batimento cardíaco rápido.
- Pressão sanguínea baixa. Os sinais podem incluir sentir-se tonta ou com a cabeça leve.
- Uma reação no local onde a injeção foi dada.
- Açúcar alto no sangue.

Pouco frequentes (afetam menos de 1 em 100 pessoas)

- Temperatura alta (febre).
- Dificuldade em dormir (insónia).
- Comichão.
- Erupção cutânea.

Raros (afetam menos de 1 em 1.000 pessoas)

- O seu útero poderá ter menos capacidade de se contrair depois do seu bebé ter nascido. Isto poderá causar sangramento.
- Reações alérgicas.

Poderá sentir falta de ar ou edema pulmonar (acumulação de líquido nos pulmões), particularmente se estiver grávida de mais de 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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo indicados. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

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

5. Como conservar o Tractocile

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

Conservar no frigorífico (2° - 8°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Uma vez o frasco aberto, o produto tem de ser imediatamente utilizado.

Não utilize este medicamento se verificar partículas em suspensão ou descolorado antes da administração.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tractocile

- A substância ativa é o atosibano.
- Cada frasco de Tractocile 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 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspecto de Tractocile e conteúdo da embalagem

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml solução injetável é uma solução transparente, incolor e sem partículas. Uma embalagem contém um frasco contendo 0,9 ml de solução.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Ferring Pharmaceuticals A/S

Amager Strandvej 4052770 Kastrup Dinamarca

Tel: +45 88 33 88 34

Fabricante:

Ferring GmbH

Wittland 11

D-24109 Kiel

Alemanha

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

België/Belgique/Belgien

Ferring N.V.

Tel/Tél: +32 53 72 92 00

ferringnvs@fering.be

Lietuva

CentralPharma Communication UAB

Tel: +370 5 243 0444

centralpharma@centralpharma.lt

България

Фармонт ЕООДТел: +359 2 807 5022

farmont@farmont.bg

Luxembourg/Luxemburg

Ferring N.V.

Belgique/Belgien

Tél: +32 53 72 92 00

ferringnvs@fering.be

Česká republika

Ferring Pharmaceuticals CZ s.r.o.
Tel: +420 234 701 333
cz1-info@ferring.com

Danmark

Ferring Lægemedler A/S
Tlf: +45 88 16 88 17

Deutschland

Ferring Arzneimittel GmbH
Tel: +49 431 5852 0
info-service@ferring.de

Eesti

CentralPharma Communication OÜ
Tel: +372 601 5540
centralpharma@centralpharma.ee

Ελλάδα

Ferring Ελλάς ΜΕΠΕ
Τηλ: +30 210 68 43 449

España

Ferring S.A.U.
Tel: +34-913877000
registros@ferring.com

France

Ferring S.A.S.
Tél: +33 1 49 08 67 60
information.medicale@ferring.com

Hrvatska

Clinres farmacija d.o.o.
Tel: +385 1 2396 900

Ireland

Ferring Ireland Ltd.
Tel: +353 1 4637355
EnquiriesIrelandMailbox@ferring.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

Ferring S.p.A.
Tel: +39 02 640 00 11

Magyarország

Ferring Magyarország Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel: +36 1 236 3800
ferring@ferring.hu

Malta

E.J. Busuttil Ltd.
Tel: +356 21447184
info@ejbusuttil.com

Nederland

Ferring B.V.
Tel: +31 235680300
infoNL@ferring.com

Norge

Ferring Legemidler AS
Tlf: +47 22 02 08 80
mail@oslo.ferring.com

Österreich

Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H
Tel: +43 1 60 8080
office@ferring.at

Polska

Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 246 06 80
PL0-Recepcja@ferring.com

Portugal

Ferring Portuguesa – Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 940 51 90

România

Ferring Pharmaceuticals Romania SRL
Tel: +40 356 113 270

Slovenija

SALUS, Veletrgovina, d.o.o.
Tel: +386 1 5899 179
regulatory@salus.si

Slovenská republika

Ferring Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 54 416 010
SK0-Recepcia@ferring.com

Suomi/Finland

Ferring Lääkkeet Oy
Puh/Tel: +358 207 401 440
info@ferring.fi

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Sverige

Ferring Läkemedel AB
Tel: +46 40 691 69 00
info@ferring.se

Latvija

CentralPharma Communication SIA
Tāl: +371 674 50497
centralpharma@centralpharma.lv

United Kingdom (Northern Ireland)

Ferring Ireland Ltd.
Tel: +35314637355
EnquiriesIrelandMailbox@ferring.com

Este folheto foi revisto pela última vez em .

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

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

(Ver também secção 3)

Instruções de utilização

Antes de administrar Tractocile, a solução deve ser examinada para assegurar que está límpida e livre de partículas.

Tractocile 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 até 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 Tractocile se as contrações recorrerem. É recomendado que não sejam utilizados mais de três ciclos de tratamento repetido durante a gravidez.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

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

1. O que é Tractocile e para que é utilizado

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

Tractocile atua ao tornar as contrações no seu útero menos fortes. 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 Tractocile

Não utilize Tractocile:

- Se o seu tempo de gestação for inferior a 24 semanas.
- Se o seu tempo de gestação for superior a 33 semanas.
- Se as suas águas tiverem rebentado (rutura prematura das membranas) e tiver completado 30 ou mais semanas de gravidez.
- Se o seu feto tiver um ritmo cardíaco anormal.
- Se tiver sangrado da sua vagina e o seu médico decidir que o seu bebé deve nascer já.
- Se tiver uma condição chamada «pré-eclâmpsia grave» e o seu médico decidir que o seu bebé deve nascer já. Pré-eclâmpsia grave é quando tem pressão sanguínea muito alta, retenção de líquidos e/ou proteína na urina.
- Se tiver 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 tiver morrido.
- Se tiver ou poder ter uma infeção no seu útero.
- Se a sua placenta estiver a tapar o canal de nascimento.
- Se a sua placenta se estiver a descolar da parede do útero.
- Se a mãe ou o filho tiverem qualquer outra condição em que seja perigoso continuar a gravidez.
- Se tem alergia ao atosibano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Não utilize Tractocile 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 Tractocile.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, parteira ou farmacêutico antes de lhe ser administrado Tractocile:

- Se pensa que as suas águas poderão ter rebentado (rutura prematura das membranas).
- Se tiver problemas nos rins ou no fígado.
- Se estiver entre as 24 e 27 semanas de gravidez.
- Se estiver grávida de mais de um bebé.
- Se as suas contrações recomeçarem, o tratamento com Tractocile pode ser repetido até três vezes mais.
- Se o seu feto for pequeno para o seu tempo de gravidez.
- O seu útero poderá ser menos capaz de se contrair após o seu bebé ter nascido. Isto poderá causar sangramento.
- Se estiver grávida de mais de um bebé e/ou se lhe estiverem 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 Tractocile.

Crianças e adolescentes

Tractocile não foi estudado em mulheres grávidas com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Tractocile

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 estiver grávida e a amamentar uma criança anterior, deve parar a amamentação durante o tratamento com Tractocile.

3. Como é que o Tractocile será administrado

Tractocile 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.

Tractocile 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.
- De seguida ser-lhe-á administrada uma perfusão contínua a uma dose de 18 mg por hora durante 3 horas.
- Depois ser-lhe-á administrada outra perfusão contínua de uma dose de 6 mg por hora durante até 45 horas, ou até as suas contrações terem parado.

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

Pode ser administrado tratamento adicional se as suas contrações recomeçarem. O tratamento com Tractocile pode ser repetido até três vezes mais.

Durante o tratamento com Tractocile as suas contrações e o batimento cardíaco do seu bebé poderão ser monitorizados.

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 de gravidade ligeira. Não existem efeitos secundários conhecidos no bebé por nascer ou recém-nascido.

Os seguintes efeitos secundários podem acontecer com este medicamento:

Muito frequentes (afetam mais de 1 em 10 pessoas)

- Sentir vontade de vomitar (náuseas).

Frequentes (afetam menos de 1 em 10 pessoas)

- Dores de cabeça.
- Sentir-se tonto.
- Afrontamentos.
- Vomitar.
- Batimento cardíaco rápido.
- Pressão sanguínea baixa. Os sinais podem incluir sentir-se tonta ou com a cabeça leve.
- Uma reação no local onde a injeção foi dada.
- Açúcar alto no sangue.

Pouco frequentes (afetam menos de 1 em 100 pessoas)

- Temperatura alta (febre).
- Dificuldade em dormir (insónia).
- Comichão.
- Erupção cutânea.

Raros (afetam menos de 1 em 1.000 pessoas)

- O seu útero poderá ter menos capacidade de se contrair depois do seu bebé ter nascido. Isto poderá causar sangramento.
- Reações alérgicas.

Poderá sentir falta de ar ou edema pulmonar (acumulação de líquido nos pulmões), particularmente se estiver grávida de mais de 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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo indicados. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

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

5. Como conservar o Tractocile

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

Conservar no frigorífico (2° - 8°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

As diluições para administração intravenosa têm de ser utilizadas dentro de 24 horas após a preparação.

Uma vez o frasco aberto, o produto tem de ser imediatamente utilizado.

Não utilize este medicamento se verificar partículas em suspensão ou descolorado antes da administração.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tractocile

- A substância ativa é o atosibano.
- Cada frasco de Tractocile 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 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspecto de Tractocile e conteúdo da embalagem

Tractocile 37,5 mg/5 ml concentrado para solução para perfusão é uma solução transparente, incolor e sem partículas. Uma embalagem contém um frasco contendo 5 ml de solução.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Ferring Pharmaceuticals A/S

Amager Strandvej 4052770 Kastrup Dinamarca

Tel: +45 88 33 88 34

Fabricante:

Ferring GmbH

Wittland 11

D-24109 Kiel

Alemanha

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

België/Belgique/Belgien

Ferring N.V.

Tel/Tél: +32 53 72 92 00

ferringnvs@fering.be

Lietuva

CentralPharma Communication UAB

Tel: +370 5 243 0444

centralpharma@centralpharma.lt

България

Фармонт ЕООД

Тел: +359 2 807 5022

farmont@farmont.bg

Luxembourg/Luxemburg

Ferring N.V.

Belgique/Belgien

Tel/Tél: +32 53 72 92 00

ferringnvs@fering.be

Česká republika

Ferring Pharmaceuticals CZ s.r.o.
Tel: +420 234 701 333
cz1-info@ferring.com

Danmark

Ferring Lægemidler A/S
Tlf: +45 88 16 88 17

Deutschland

Ferring Arzneimittel GmbH
Tel: +49 431 5852 0
info-service@ferring.de

Eesti

CentralPharma Communication OÜ
Tel: +372 601 5540
centralpharma@centralpharma.ee

Ελλάδα

Ferring Ελλάς ΜΕΠΕ
Τηλ: +30 210 68 43 449

España

Ferring S.A.U.
Tel: +34 91 387 70 00
registros@ferring.com

France

Ferring S.A.S.
Tél: +33 1 49 08 67 60
information.medicale@ferring.com

Hrvatska

Clinres farmacija d.o.o.
Tel: +385 1 2396 900

Ireland

Ferring Ireland Ltd.
Tel: +353 1 4637355
EnquiriesIrelandMailbox@ferring.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

Ferring S.p.A.
Tel: +39 02 640 00 11

Κύπρος**Magyarország**

Ferring Magyarország Gyógyszerkereskedelmi
Kft.
Tel: +36 1 236 3800
ferring@ferring.hu

Malta

E.J. Busuttil Ltd.
Tel: +356 21447184
info@ejbusuttil.com

Nederland

Ferring B.V.
Tel: +31 235680300
infoNL@ferring.com

Norge

Ferring Legemidler AS
Tlf: +47 22 02 08 80
mail@oslo.ferring.com

Österreich

Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H
Tel: +43 1 60 8080
office@ferring.at

Polska

Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 246 06 80
PL0-Recepcja@ferring.com

Portugal

Ferring Portuguesa – Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 940 51 90

România

Ferring Pharmaceuticals Romania SRL
Tel: +40 356 113 270

Slovenija

SALUS, Veletrgovina, d.o.o.
Tel: +386 1 5899 179
regulatory@salus.si

Slovenská republika

Ferring Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 54 416 010
SK0-Recepcia@ferring.com

Suomi/Finland

Ferring Lääkkeet Oy
Puh/Tel: +358 207 401 440
info@ferring.fi

Sverige

A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Ferring Läkemedel AB
Tel: +46 40 691 69 00
info@ferring.se

Latvija
CentralPharma Communication SIA
Tāl: +371 674 50497
centralpharma@centralpharma.lv

United Kingdom (Northern Ireland)
Ferring Ireland Ltd.
Tel: +35314637355
EnquiriesIrelandMailbox@ferring.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

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

--

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

(Ver também secção 3)

Instruções de utilização

Antes de administrar Tractocile, a solução deve ser examinada para assegurar que está límpida e livre de partículas.

Tractocile 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 até 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 Tractocile se as contrações recorrerem. É recomendado que não sejam utilizados mais de três ciclos de tratamento repetido durante a gravidez.

Preparação da perfusão intravenosa

A perfusão intravenosa é preparada diluindo Tractocile 37,5 mg/5 ml, concentrado para solução de infusão 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 com 10 ml de Tractocile 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 frasco de perfusão com um volume diferente, deve ser efetuado o cálculo proporcional para a preparação.

Tractocile não deve ser misturado com outros medicamentos no saco de perfusão.