

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit 0,9 ml Lösung enthält 6,75 mg Atosiban (als Acetat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung).

Klare, farblose Lösung ohne Partikel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tractocile ist indiziert zur Hinauszögerung einer drohenden Frühgeburt bei erwachsenen Schwangeren, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- Regelmäßige Uteruskontraktionen mit einer Dauer von mindestens 30 Sekunden und einer Häufigkeit von ≥ 4 pro 30 Minuten.
- Öffnung des Muttermundes auf eine Weite von 1 bis 3 cm (0 – 3 bei Nullipara) und Cervixverstreichung $\geq 50\%$.
- Schwangerschaft in der 24. bis 33. abgeschlossenen Schwangerschaftswoche.
- Normale Herzfrequenz des Fetus.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Tractocile sollte von einem in der Behandlung von vorzeitigen Wehen erfahrenen Arzt eingeleitet und begleitet werden.

Tractocile wird intravenös in drei aufeinanderfolgenden Stufen verabreicht: Zu Anfang wird eine Bolusdosis (6,75 mg) mit Tractocile 6,75 mg/0,9 ml Injektionslösung verabreicht, danach folgt unmittelbar eine hochdosierte dreistündige Dauerinfusion (Sättigungsinfusion 300 $\mu\text{g}/\text{min}$) mit Tractocile 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, an die sich eine Infusion mit einer niedrigeren Dosis Tractocile 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (nachfolgende Infusion 100 $\mu\text{g}/\text{min}$) über bis zu 45 Stunden anschließt. Die Dauer der Behandlung sollte 48 Stunden nicht überschreiten. Die bei einer vollständigen Tractocile -Therapie verabreichte Gesamtdosis sollte 330,75 mg Atosiban nicht überschreiten.

Mit der intravenösen Behandlung mittels der initialen Bolusinjektion sollte so bald wie möglich nach der Diagnose der vorzeitigen Wehen begonnen werden. Nach Injektion der Bolusdosis wird die Infusion durchgeführt (siehe Fachinformation von Tractocile 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung). Bei Fortbestehen der Wehentätigkeit während der Behandlung mit Tractocile muss eine alternative Therapie in Erwägung gezogen werden.

Die folgende Tabelle zeigt das vollständige Dosierungsschema von Bolusinjektion und nachfolgende Infusionen:

Schritt	Behandlungsschema	Infusionsrate	Atosiban-Dosis
1	0,9 ml intravenöser Bolus Injektion über 1 Minute	Nicht zutreffend	6,75 mg
2	dreistündige intravenöse Sättigungsinfusion	24 ml/Stunde (300 µg/min)	54 mg
3	Anschließende intravenöse Infusion bis zu 45 Stunden	8 ml/Stunde (100 µg/min)	bis zu 270 mg

Wiederholung der Behandlung:

Sollte eine Wiederholung der Behandlung mit Atosiban erforderlich sein, muss diese ebenfalls mit einer Bolusinjektion von Tractocile 6,75 mg/0,9 ml Injektionslösung beginnen, gefolgt von einer Infusion mit Tractocile 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Patientinnen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Zur Behandlung mit Atosiban bei Patientinnen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion ist wahrscheinlich nicht erforderlich, da Atosiban nur in geringen Mengen mit dem Urin ausgeschieden wird. Bei Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion sollte Atosiban mit Vorsicht eingesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tractocile bei Schwangeren unter 18 Jahren wurde nicht nachgewiesen. Es sind keine Daten verfügbar.

Art der Anwendung

Die Anleitung zur Zubereitung des Arzneimittels vor Verabreichung finden Sie in Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Tractocile darf nicht angewendet werden bei:

- Schwangerschaft vor der 24. oder nach der 33. abgeschlossenen Woche
- Vorzeitigem Blasensprung >30. Schwangerschaftswoche
- Gestörter Herzfrequenz des Fetus
- Präpartalen Uterusblutungen, die eine sofortige Entbindung notwendig machen
- Eklampsie und schwere Präeklampsie, die eine Entbindung erforderlich machen
- Intrauterinem Fruchttod
- Verdacht auf intrauterine Infektion
- Placenta praevia
- Abruption placentae
- Anderen Zuständen der Mutter oder des Fetus, bei welchen das Fortbestehen der Schwangerschaft ein Risiko wäre
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wird Atosiban Patientinnen verabreicht, bei denen ein vorzeitiger Blasensprung nicht ausgeschlossen werden kann, muss der Nutzen einer Aufschiebung der Entbindung sorgfältig gegen das potentielle Risiko für das Auftreten einer Chorioamnionitis abgewogen werden.

Zur Behandlung mit Atosiban bei Patientinnen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion ist wahrscheinlich

nicht erforderlich, da Atosiban nur in geringen Mengen mit dem Urin ausgeschieden wird. Bei Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion sollte Atosiban mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Zum Einsatz von Atosiban bei Mehrlingsschwangerschaften oder während der 24. – 27. Schwangerschaftswoche liegen wegen der geringen Anzahl der behandelten Patientinnen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor. Der Nutzen von Atosiban bei diesen Patienten ist daher nicht gesichert.

Eine Wiederholung der Behandlung mit Tractocile ist möglich. Es liegen jedoch nur eingeschränkte klinische Erfahrungen mit mehrfachen Wiederholungen der Behandlung, d. h. bis zu 3 Wiederholungen, vor (siehe Abschnitt 4.2).

Bei intrauteriner Wachstumsretardierung ist die Entscheidung zur Fortsetzung oder erneuten Initiierung der Atosiban-Behandlung von der Beurteilung des fetalen Reifezustandes abhängig.

Während der Verabreichung von Atosiban und bei fortdauernder Wehentätigkeit sollte eine Kontrolle der Wehentätigkeit und der Herzfrequenz des Fetus erwogen werden.

Als Antagonist von Oxytocin kann Atosiban theoretisch die Relaxation des Uterus und postpartale Blutungen begünstigen. Daher muss nach der Entbindung der Blutverlust überwacht werden. In klinischen Prüfungen wurde jedoch keine inadäquate Uteruskontraktion post partum beobachtet.

Mehrlingsschwangerschaften und Arzneimittel mit tokolytischer Wirkung wie Calciumkanalblocker und β -Sympathomimetika werden mit einem erhöhten Risiko für Lungenödeme in Verbindung gebracht. Deshalb sollte Atosiban im Fall von Mehrlingsschwangerschaften und/oder gleichzeitiger Gabe anderer Arzneimittel mit tokolytischer Wirkung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es ist unwahrscheinlich, dass Atosiban an Cytochrom P 450 vermittelten Arzneimittel-Wechselwirkungen beteiligt ist. In vitro Untersuchungen haben gezeigt, dass Atosiban nicht als Substrat für das Cytochrom P 450 System fungiert und Cytochrom P 450 Enzyme, die Arzneimittel metabolisieren, nicht hemmt.

Untersuchungen zu Wechselwirkungen mit Labetalol und Betametason wurden an gesunden Probandinnen durchgeführt. Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Atosiban und Betametason oder Labetalol festgestellt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Atosiban darf nur eingesetzt werden, wenn eine vorzeitige Wehentätigkeit zwischen der 24. und 33. abgeschlossenen Schwangerschaftswoche diagnostiziert wurde. Falls während der Schwangerschaft bereits ein Kind gestillt wird, sollte das Stillen während der Behandlung mit Tractocile unterbrochen werden, da die Freisetzung von Oxytocin während des Stillens die Uteruskontraktion verstärken und den Effekt der Tokolyse aufheben kann.

In klinischen Prüfungen mit Atosiban wurden keine Wirkungen auf das Stillvermögen beobachtet. Geringe Mengen Atosiban gelangen aus dem Plasma in die Muttermilch stillender Mütter.

Studien zur embryo-fetalen Toxizität haben keine toxischen Wirkungen von Atosiban gezeigt. Es wurden keine Studien durchgeführt, die die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung abdeckten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Prüfungen wurden bei der Mutter während der Verabreichung von Atosiban mögliche Nebenwirkungen durch Atosiban beschrieben. Insgesamt traten im Verlauf der klinischen Studien bei 48% der mit Atosiban behandelten Patientinnen Nebenwirkungen auf. Die beobachteten Nebenwirkungen waren in der Regel leicht. Übelkeit (14%) ist bei den Müttern die am häufigsten berichtete Nebenwirkung.

Beim Neugeborenen ergaben die klinischen Prüfungen keinerlei spezifische Nebenwirkungen durch Atosiban. Die beim Kind beobachteten Nebenwirkungen lagen im Rahmen der normalen Streuung und waren in der Häufigkeit mit der Placebo- und Beta-Sympathomimetika-Gruppe vergleichbar.

Die Häufigkeit der nachfolgenden Nebenwirkungen wird wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

MedDRA Systemorganklasse (SOC)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems				Allergische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperglykämie		
Psychiatrische Erkrankungen			Insomnie	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel		
Herzerkrankungen		Tachykardie		
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hitzewallungen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Pruritus, Hautausschlag	
Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust				Uterushämorrhagien, Uterusatonie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktionen an der Injektionsstelle	Pyrexie	

Erfahrungen nach Markteinführung

Nach Markteinführung wurde über respiratorische Ereignisse wie Dyspnoe und Lungenödem berichtet, insbesondere bei gleichzeitiger Gabe anderer Arzneimittel mit tokolytischer Wirkung wie Calciumantagonisten und Betamimetika und/oder bei Frauen mit Mehrlingsschwangerschaften.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden einige Fälle der Überdosierung mit Atosiban beschrieben. Sie traten jedoch ohne spezifische Anzeichen oder Symptome auf. Eine spezifische Behandlung bei Überdosierung ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Klasse: Andere Gynäkologika, ATC-Code: G02CX01

Tractocile enthält Atosiban (INN), ein synthetisches Peptid ([Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴, Orn⁸]-Oxytocin), das als kompetitiver Antagonist von humanem Oxytocin auf Rezeptorebene wirkt. Bei Ratten und Meerschweinchen bindet Atosiban an Oxytocin-Rezeptoren und senkt die Kontraktionsfrequenz und den Tonus der Uterusmuskulatur, was zur Unterdrückung der Wehentätigkeit führt.

Außerdem wurde gezeigt, dass Atosiban an den Vasopressin-Rezeptor bindet und so die Wirkung von Vasopressin hemmt. Am Tier zeigte Atosiban keine kardiovaskulären Wirkungen.

Bei frühzeitiger Wehentätigkeit beim Menschen wirkt Atosiban bei empfohlener Dosierung der Wehentätigkeit entgegen und sorgt für eine Ruhigstellung des Uterus. Nach Verabreichung von Atosiban setzt rasch eine Uterusrelaxation ein, wobei die Wehen innerhalb von 10 Minuten signifikant verringert werden, so dass eine stabile Ruhigstellung des Uterus (≤ 4 Wehen/Stunde) für 12 Stunden erreicht wird.

Klinische Phase III Studien (CAP-001 Studien) beinhalten Daten von 742 Patientinnen, bei denen frühzeitige Wehentätigkeit in der 23. – 33. Schwangerschaftswoche festgestellt wurde und die randomisiert entweder Atosiban (entsprechend dieser Vorschrift) oder einen β -Agonisten (dosistitriert) erhielten.

Primäre Endpunkte: Das Hauptzielkriterium war der Anteil an Frauen, bei denen keine Geburt erfolgte und bei denen keine alternative Tokolyse innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Behandlung erforderlich war. Die Daten zeigen, dass bei 59,6% (n = 201) bzw. 47,7% (n = 163) der mit Atosiban bzw. β -Agonist behandelten Frauen (p = 0,0004) keine Geburt erfolgte und keine alternative Tokolyse innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Behandlung erforderlich war.

Die meisten Behandlungsversager in den CAP-001 Studien wurden durch eine geringe Verträglichkeit verursacht. Behandlungsversager durch ungenügende Wirksamkeit traten signifikant häufiger (p=0,0003) bei den mit Atosiban behandelten Frauen (n=48, 14,2%) als bei den mit β -Agonist behandelten Frauen (n=20, 5,8%) auf.

Die Wahrscheinlichkeit, dass keine Geburt erfolgt und dass keine alternative Tokolyse innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Behandlung benötigt wird, war in den CAP-001 Studien für die in der 24.- 28. Schwangerschaftswoche mit Atosiban bzw. mit Beta-Sympathomimetika behandelten Frauen vergleichbar. Dennoch basieren diese Ergebnisse auf einer sehr geringen Patientenzahl (n=129 Patientinnen).

Sekundäre Endpunkte: Die Nebenzielkriterien beinhalteten den Anteil an Frauen, bei denen keine Geburt innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Behandlung erfolgte. Es bestand kein Unterschied zwischen der Atosiban- und der β -Sympathomimetika-Gruppe hinsichtlich dieses Endpunktes. Die mittlere (SD) Schwangerschaftswoche bei Geburt war bei beiden Gruppen gleich: 35,6 (3,9) bzw. 35,3 (4,2) Wochen in der Atosiban- bzw. der β -Agonist-Gruppe (p = 0,37). Die Häufigkeit der Einweisung in eine Neugeborenen-Intensivstation war bei beiden Gruppen gleich (ca. 30%), ebenso

die Dauer des Aufenthalts und der Ventilationstherapie. Das mittlere (SD) Geburtsgewicht betrug 2.491 (813) g in der Atosiban-Gruppe und 2.461 (831) g in der β -Agonist-Gruppe ($p = 0,58$).

Die Ergebnisse für den Fetus und die Mutter schienen sich zwischen der Atosiban- und der β -Agonisten-Gruppe nicht zu unterscheiden, doch die Aussagekraft der klinischen Studien war nicht ausreichend, um einen möglichen Unterschied auszuschließen.

Von den 361 Patientinnen, an denen in den Studien der Phase III eine Behandlung mit Atosiban durchgeführt wurde, wurde die Behandlung bei 73 mindestens einmal, bei 8 mindestens zweimal und bei 2 dreimal wiederholt (siehe Abschnitt 4.4).

Da die Sicherheit und Wirksamkeit von Atosiban bei Frauen vor der 24. vollendeten Schwangerschaftswoche nicht durch kontrollierte, randomisierte Studien gesichert sind, wird die Anwendung von Atosiban bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.3).

In einer Placebo-kontrollierten Studie traten 5/295 (1,7 %) fetale Todesfälle bzw. Todesfälle bei Neugeborenen in der Placebo-Gruppe auf. In der Atosiban-Gruppe waren 15/288 (5,2 %) fetale Todesfälle bzw. Todesfälle bei Neugeborenen, von denen zwei im Alter von fünf und acht Monaten auftraten. Elf der 15 Todesfälle in der Atosiban-Gruppe traten in der 20. bis 24. Schwangerschaftswoche auf, obwohl die Patientenverteilung in dieser Untergruppe ungleichmäßig war (19 Frauen in der Atosiban-Gruppe, vier in der Placebo-Gruppe). Bei Frauen ab der 24. Schwangerschaftswoche gab es keine Unterschiede in der Mortalitätsrate (1,7% in der Placebo-Gruppe und 1,5% in der Atosiban-Gruppe).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Gesunde, nicht schwangere Probandinnen, denen Atosiban-Infusionen (10 bis 300 $\mu\text{g}/\text{min}$ über 12 Stunden) verabreicht wurden, zeigten einen dosisabhängigen Anstieg der Steady-state-Plasmakonzentrationen.

Clearance, Verteilungsvolumen und Halbwertszeit waren nicht dosisabhängig.

Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit, denen Atosiban als Infusion (300 $\mu\text{g}/\text{min}$ für 6 bis 12 Stunden) verabreicht wurde, erreichten die Steady-state-Plasmakonzentrationen innerhalb von einer Stunde nach dem Beginn der Infusion (Mittelwert 442 ± 73 ng/ml, Bereich 298 bis 533 ng/ml).

Nach Beendigung der Infusion nahm die Plasmakonzentration mit einer initialen Halbwertszeit (t_w) und einer terminalen Halbwertszeit (t_β) von $0,21 \pm 0,01$ bzw. $1,7 \pm 0,3$ Stunden rasch ab. Der Mittelwert der Clearance betrug $41,8 \pm 8,2$ l/h, und das mittlere Distributionsvolumen betrug $18,3 \pm 6,8$ l.

Die Plasmaproteinbindung von Atosiban beträgt bei Schwangeren 46 bis 48%. Es ist nicht bekannt, ob sich der freie Anteil zwischen Mutter und Fetus substantiell unterscheidet. Atosiban geht nicht in die roten Blutkörperchen über.

Atosiban ist placentagängig. Nach Infusion von 300 $\mu\text{g}/\text{min}$ bei gesunden Schwangeren am Termin ergab sich ein Atosiban-Konzentrationsverhältnis von 0,12 zwischen Fetus und Mutter. In humanen Urin- und Plasmaproben wurden zwei Metaboliten identifiziert. Das Verhältnis des Hauptmetaboliten M1 ($\text{des}-(\text{Orn}^8, \text{Gly-NH}_2^9)-[\text{Mpa}^1, \text{D-Tyr}(\text{Et})^2, \text{Thr}^4]-\text{Oxytocin}$) zu den Atosiban-Konzentrationen im Plasma betrug 1,4 und 2,8 in der zweiten Stunde bzw. bei Infusionsende. Es ist nicht bekannt, ob M1 im Gewebe akkumuliert. Atosiban findet sich nur in geringen Mengen im Urin, die Konzentration im Urin ist ca. 50 mal niedriger als die von M1. Der Anteil mit den Faeces ausgeschiedenem Atosiban ist nicht bekannt. Der Hauptmetabolit M1 hat auf die *in vitro* Hemmung Oxytocin-induzierter Wehentätigkeit eine ca. 10mal geringere Wirkung als Atosiban. Der Metabolit M1 wird mit der Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 4.6).

Zur Behandlung mit Atosiban bei Patientinnen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion ist wahrscheinlich nicht erforderlich, da Atosiban nur in geringen Mengen mit dem Urin ausgeschieden wird. Bei Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion sollte Atosiban mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Es ist unwahrscheinlich, dass Atosiban hepatische Cytochrom P 450 Isoformen beim Menschen hemmt (siehe Abschnitt 4.5).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zweiwöchige intravenöse Toxizitätsstudien (in Ratten und Hunden) mit Dosen, die etwa 10mal höher waren als die therapeutische Humandosis, sowie dreimonatige Toxizitätsstudien an Ratten und Hunden (bis zu 20 mg/kg/Tag s.c.) ergaben keine toxischen systemischen Wirkungen. Die höchste subkutane Atosiban-Dosis, nach der es zu keinen Nebenwirkungen kam, betrug ca. das Doppelte der therapeutischen Humandosis.

Es wurden keine Studien durchgeführt, die die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung abdeckten. Studien zur Reproduktionstoxizität mit Atosiban-Gaben von der Implantation bis zur Spätschwangerschaft zeigten keine Wirkungen auf die Muttertiere und Feten. Der Rattenfetus wurde einer ungefähr 4mal höheren Dosis ausgesetzt als der menschliche Fetus während der Verabreichung der intravenösen Infusion an die Mutter. Untersuchungen am Tier zeigten eine Hemmung des Stillvermögens, wie aufgrund der Hemmung der Oxytocinwirkung zu erwarten ist.

In *In-vitro*- und in *In-vivo*-Untersuchungen war Atosiban weder onkogen noch mutagen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Mannitol
Salzsäure 1M
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Verträglichkeitsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Nach dem Öffnen der Durchstechflasche muss das Arzneimittel sofort angewendet werden.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Durchstechflasche Injektionslösung enthält 0,9 ml.

Farblose Durchstechflaschen aus Glas, klares Borosilikatglas (Typ I), versiegelt mit grauem silikonisiertem Brombutyl-Gummistopfen, Typ I, und aufklappbarem Deckel aus Polypropylen und Aluminium.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Durchstechflaschen müssen vor der Anwendung visuell auf Feststoffpartikel und Farbveränderungen geprüft werden.

Vorbereitung der initialen intravenösen Injektion:

Entnehmen Sie 0,9 ml aus einer 0,9-ml-Durchstechflasche Tractocile 6,75 mg/0,9 ml Injektionslösung, und verabreichen Sie die Lösung langsam als intravenöse Bolusdosis innerhalb einer Minute unter entsprechender ärztlicher Aufsicht in einer Entbindungsstation. Tractocile 6,75 mg/0,9 ml Lösung zur Injektion muss sofort verwendet werden.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Ferring Pharmaceuticals A/S
Kay Fiskers Plads 11
2300 København S
Dänemark
Tel: +45 88 33 88 34

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/124/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.Januar 2000

Datum der letzten Verlängerung: 20.Januar 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tractocile 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit 5 ml Lösung enthält 37,5 mg Atosiban (als Acetat).
Jeder ml Lösung enthält 7,5 mg Atosiban.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).
Klare, farblose Lösung ohne Partikel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tractocile ist indiziert zur Hinauszögerung einer drohenden Frühgeburt bei erwachsenen Schwangeren, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- Regelmäßige Uteruskontraktionen mit einer Dauer von mindestens 30 Sekunden und einer Häufigkeit von ≥ 4 pro 30 Minuten.
- Öffnung des Muttermundes auf eine Weite von 1 bis 3 cm (0 – 3 bei Nullipara) und Cervixverstreichung $\geq 50\%$.
- Schwangerschaft in der 24. bis 33. abgeschlossenen Schwangerschaftswoche.
- Normale Herzfrequenz des Fetus.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Tractocile sollte von einem in der Behandlung von vorzeitigen Wehen erfahrenen Arzt eingeleitet und begleitet werden.

Tractocile wird intravenös in drei aufeinanderfolgenden Stufen verabreicht: zu Anfang wird eine Bolusdosis (6,75 mg) mit Tractocile 6,75 mg/0,9 ml Injektionslösung verabreicht, danach folgt unmittelbar eine hochdosierte dreistündige Dauerinfusion (Sättigungsinfusion 300 $\mu\text{g}/\text{min}$) mit Tractocile 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, an die sich eine Infusion mit einer niedrigeren Dosis Tractocile 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (nachfolgende Infusion 100 $\mu\text{g}/\text{min}$) über bis zu 45 Stunden anschließt. Die Dauer der Behandlung sollte 48 Stunden nicht überschreiten. Die bei einer vollständigen Tractocile -Therapie verabreichte Gesamtdosis sollte 330,75 mg Atosiban nicht überschreiten.

Mit der intravenösen Behandlung mittels der initialen Bolusinjektion von Tractocile 6,75 mg/0,9 ml Injektionslösung (siehe Fachinformation dieses Produktes) sollte so bald wie möglich nach der Diagnose der vorzeitigen Wehen begonnen werden. Nach Injektion der Bolusdosis wird die Infusion durchgeführt. Bei Fortbestehen der Wehentätigkeit während der Behandlung mit Tractocile muss eine alternative Therapie in Erwägung gezogen werden.

Die folgende Tabelle zeigt das vollständige Dosierungsschema von Bolusinjektion und nachfolgende Infusion:

Schritt	Behandlungsschema	Infusionsrate	Atosiban-Dosis
1	0,9 ml intravenöser Bolus Injektion über 1 Minute	Nicht zutreffend	6,75 mg
2	dreistündige intravenöse Sättigungsinfusion	24 ml/Stunde (300µg/min)	54 mg
3	Anschließende intravenöse Infusion bis zu 45 Stunden	8 ml/Stunde (100 µg/min)	bis zu 270 mg

Wiederholung der Behandlung:

Sollte eine Wiederholung der Behandlung mit Atosiban erforderlich sein, muss diese ebenfalls mit einer Bolusinjektion von Tractocile 6,75 mg/0,9 ml Injektionslösung beginnen, gefolgt von einer Infusion mit Tractocile 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Patientinnen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Zur Behandlung mit Atosiban bei Patientinnen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion ist wahrscheinlich nicht erforderlich, da Atosiban nur in geringen Mengen mit dem Urin ausgeschieden wird. Bei Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion sollte Atosiban mit Vorsicht eingesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tractocile bei Schwangeren unter 18 Jahren wurde nicht nachgewiesen. Es sind keine Daten verfügbar.

Art der Anwendung

Die Anleitung zur Zubereitung des Arzneimittels vor Verabreichung finden Sie in Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Tractocile darf nicht angewendet werden bei:

- Schwangerschaft vor der 24. oder nach der 33. abgeschlossenen Woche
- Vorzeitigem Blasensprung > 30. Schwangerschaftswoche
- Gestörter Herzfrequenz des Fetus
- Präpartalen Uterusblutungen, die eine sofortige Entbindung notwendig machen
- Eklampsie und schwere Präeklampsie, die eine Entbindung erforderlich machen
- Intrauterinem Fruchttod
- Verdacht auf intrauterine Infektion
- Placenta praevia
- Abruption placentae
- Anderen Zuständen der Mutter oder des Fetus, bei welchen das Fortbestehen der Schwangerschaft ein Risiko wäre
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wird Atosiban Patientinnen verabreicht, bei denen ein vorzeitiger Blasensprung nicht ausgeschlossen werden kann, muss der Nutzen einer Aufschiebung der Entbindung sorgfältig gegen das potentielle Risiko für das Auftreten einer Chorioamnionitis abgewogen werden.

Zur Behandlung mit Atosiban bei Patientinnen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion ist wahrscheinlich

nicht erforderlich, da Atosiban nur in geringen Mengen mit dem Urin ausgeschieden wird. Bei Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion sollte Atosiban mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Zum Einsatz von Atosiban bei Mehrlingsschwangerschaften oder während der 24. – 27. Schwangerschaftswoche liegen wegen der geringen Anzahl der behandelten Patientinnen nur beschränkte klinische Erfahrungen vor. Der Nutzen von Atosiban bei diesen Patienten ist daher nicht gesichert.

Eine Wiederholung der Behandlung mit Tractocile ist möglich. Es liegen jedoch nur begrenzte klinische Erfahrungen mit mehrfachen Wiederholungen der Behandlung, d. h. bis zu 3 Wiederholungen, vor (siehe Abschnitt 4.2).

Bei intrauteriner Wachstumsretardierung ist die Entscheidung zur Fortsetzung oder erneuten Initiierung der Atosiban-Behandlung von der Beurteilung des fetalen Reifezustandes abhängig.

Während der Verabreichung von Atosiban und bei fortdauernder Wehentätigkeit sollte eine Kontrolle der Wehentätigkeit und der Herzfrequenz des Fetus erwogen werden.

Als Antagonist von Oxytocin kann Atosiban theoretisch die Relaxation des Uterus und postpartale Blutungen begünstigen. Daher muss nach der Entbindung der Blutverlust überwacht werden. In klinischen Prüfungen wurde jedoch keine inadäquate Uteruskontraktion post partum beobachtet.

Mehrlingsschwangerschaften und Arzneimittel mit tokolytischer Wirkung wie Calciumkanalblocker und β -Sympathomimetika werden mit einem erhöhten Risiko für Lungenödeme in Verbindung gebracht. Deshalb sollte Atosiban im Fall von Mehrlingsschwangerschaften und/oder gleichzeitiger Gabe anderer Arzneimittel mit tokolytischer Wirkung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es ist unwahrscheinlich, dass Atosiban an Cytochrom P 450 vermittelten Arzneimittel-Wechselwirkungen beteiligt ist. In vitro Untersuchungen haben gezeigt, dass Atosiban nicht als Substrat für das Cytochrom P 450 System fungiert und Cytochrom P 450 Enzyme, die Arzneimittel metabolisieren, nicht hemmt.

Untersuchungen zu Wechselwirkungen mit Labetalol und Betametason wurden an gesunden Probandinnen durchgeführt. Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Atosiban und Betametason oder Labetalol festgestellt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Atosiban darf nur eingesetzt werden, wenn eine vorzeitige Wehentätigkeit zwischen der 24. und 33. abgeschlossenen Schwangerschaftswoche diagnostiziert wurde. Falls während der Schwangerschaft bereits ein Kind gestillt wird, sollte das Stillen während der Behandlung mit Tractocile unterbrochen werden, da die Freisetzung von Oxytocin während des Stillens die Uteruskontraktion verstärken und den Effekt der Tokolyse aufheben kann.

In klinischen Prüfungen mit Atosiban wurden keine Wirkungen auf das Stillvermögen beobachtet. Geringe Mengen Atosiban gelangen aus dem Plasma in die Muttermilch stillender Mütter.

Studien zur embryo-fetalen Toxizität haben keine toxischen Wirkungen von Atosiban gezeigt. Es wurden keine Studien durchgeführt, die die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung abdeckten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Prüfungen wurden bei der Mutter während der Verabreichung von Atosiban mögliche Nebenwirkungen durch Atosiban beschrieben. Insgesamt traten im Verlauf der klinischen Studien bei 48% der mit Atosiban behandelten Patientinnen Nebenwirkungen auf. Die beobachteten Nebenwirkungen waren in der Regel leicht. Übelkeit (14%) ist bei den Müttern die am häufigsten berichtete Nebenwirkung.

Beim Neugeborenen ergaben die klinischen Prüfungen keinerlei spezifische Nebenwirkungen durch Atosiban. Die beim Kind beobachteten Nebenwirkungen lagen im Rahmen der normalen Streuung und waren in der Häufigkeit mit der Placebo- und Beta-Sympathomimetika-Gruppe vergleichbar.

Die Häufigkeit der nachfolgenden Nebenwirkungen wird wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

MedDRA Systemorganklasse (SOC)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems				Allergische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperglykämie		
Psychiatrische Erkrankungen			Insomnie	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel		
Herzerkrankungen		Tachykardie		
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hitzewallungen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Pruritus, Hautausschlag	
Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust				Uterushämorrhagien, Uterusatonie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktionen an der Injektionsstelle	Pyrexie	

Erfahrungen nach Markteinführung

Nach Markteinführung wurde über respiratorische Ereignisse wie Dyspnoe und Lungenödem berichtet, insbesondere bei gleichzeitiger Gabe anderer Arzneimittel mit tokolytischer Wirkung wie Calciumantagonisten und Betamimetika und/oder bei Frauen mit Mehrlingsschwangerschaften.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden einige Fälle der Überdosierung mit Atosiban beschrieben. Sie traten jedoch ohne spezifische Anzeichen oder Symptome auf. Eine spezifische Behandlung bei Überdosierung ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Klasse: Andere Gynäkologika, ATC-Code: G02CX01

Tractocile enthält Atosiban (INN), ein synthetisches Peptid ($[Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4, Orn^8]$ -Oxytocin), das als kompetitiver Antagonist von humanem Oxytocin auf Rezeptorebene wirkt. Bei Ratten und Meerschweinchen bindet Atosiban an Oxytocin-Rezeptoren und senkt die Kontraktionsfrequenz und den Tonus der Uterusmuskulatur, was zur Unterdrückung der Wehentätigkeit führt.

Außerdem wurde gezeigt, dass Atosiban an den Vasopressin-Rezeptor bindet und so die Wirkung von Vasopressin hemmt. Am Tier zeigte Atosiban keine kardiovaskulären Wirkungen.

Bei frühzeitiger Wehentätigkeit beim Menschen wirkt Atosiban bei empfohlener Dosierung der Wehentätigkeit entgegen und sorgt für eine Ruhigstellung des Uterus. Nach Verabreichung von Atosiban setzt rasch eine Uterusrelaxation ein, wobei die Wehen innerhalb von 10 Minuten signifikant verringert werden, so dass eine stabile Ruhigstellung des Uterus (≤ 4 Wehen/Stunde) für 12 Stunden erreicht wird.

Klinische Phase III Studien (CAP-001 Studien) beinhalten Daten von 742 Patientinnen, bei denen frühzeitige Wehentätigkeit in der 23. – 33. Schwangerschaftswoche festgestellt wurde und die randomisiert entweder Atosiban (entsprechend dieser Vorschrift) oder einen β -Agonisten (dosistitriert) erhielten.

Primäre Endpunkte: Das Hauptzielkriterium war der Anteil an Frauen, bei denen keine Geburt erfolgte und bei denen keine alternative Tokolyse innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Behandlung erforderlich war. Die Daten zeigen, dass bei 59,6% ($n = 201$) bzw. 47,7% ($n = 163$) der mit Atosiban bzw. β -Agonist behandelten Frauen ($p = 0,0004$) keine Geburt erfolgte und keine alternative Tokolyse innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Behandlung erforderlich war.

Die meisten Behandlungsversager in den CAP-001 Studien wurden durch eine geringe Verträglichkeit verursacht. Behandlungsversager durch ungenügende Wirksamkeit traten signifikant häufiger ($p=0,0003$) bei den mit Atosiban behandelten Frauen ($n=48, 14,2\%$) als bei den mit β -Agonist behandelten Frauen ($n=20, 5,8\%$) auf.

Die Wahrscheinlichkeit, dass keine Geburt erfolgt und dass keine alternative Tokolyse innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Behandlung benötigt wird, war in den CAP-001 Studien für die in der 24.-28. Schwangerschaftswoche mit Atosiban bzw. mit Beta-Sympathomimetika behandelten Frauen vergleichbar. Dennoch basieren diese Ergebnisse auf einer sehr geringen Patientenzahl ($n=129$ Patientinnen).

Sekundäre Endpunkte: Die Nebenzielkriterien beinhalteten den Anteil an Frauen, bei denen keine Geburt innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Behandlung erfolgte. Es bestand kein Unterschied zwischen der Atosiban- und der β -Sympathomimetika-Gruppe hinsichtlich dieses Endpunktes. Die mittlere (SD) Schwangerschaftswoche bei Geburt war bei beiden Gruppen gleich: 35,6 (3,9) bzw. 35,3 (4,2) Wochen in der Atosiban- bzw. der β -Agonist-Gruppe ($p = 0,37$). Die Häufigkeit der Einweisung in eine Neugeborenen-Intensivstation war bei beiden Gruppen gleich (ca. 30%), ebenso

die Dauer des Aufenthalts und der Ventilationstherapie. Das mittlere (SD) Geburtsgewicht betrug 2.491 (813) g in der Atosiban-Gruppe und 2.461 (831) g in der β -Agonist-Gruppe ($p = 0,58$).

Die Ergebnisse für den Fetus und die Mutter schienen sich zwischen der Atosiban- und der β -Agonisten-Gruppe nicht zu unterscheiden, doch die Aussagekraft der klinischen Studien war nicht ausreichend, um einen möglichen Unterschied auszuschließen.

Von den 361 Patientinnen, an denen in den Studien der Phase III eine Behandlung mit Atosiban durchgeführt wurde, wurde die Behandlung bei 73 mindestens einmal, bei 8 mindestens zweimal und bei 2 dreimal wiederholt (siehe Abschnitt 4.4).

Da die Sicherheit und Wirksamkeit von Atosiban bei Frauen vor der 24. vollendeten Schwangerschaftswoche nicht durch kontrollierte, randomisierte Studien gesichert sind, wird die Anwendung von Atosiban bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.3).

In einer Placebo-kontrollierten Studie traten 5/295 (1,7 %) fetale Todesfälle bzw. Todesfälle bei Neugeborenen in der Placebo-Gruppe auf. In der Atosiban-Gruppe waren 15/288 (5,2 %) fetale Todesfälle bzw. Todesfälle bei Neugeborenen, von denen zwei im Alter von fünf und acht Monaten auftraten. Elf der 15 Todesfälle in der Atosiban-Gruppe traten in der 20. bis 24. Schwangerschaftswoche auf, obwohl die Patientenverteilung in dieser Untergruppe ungleichmäßig war (19 Frauen in der Atosiban-Gruppe, vier in der Placebo-Gruppe). Bei Frauen ab der 24. Schwangerschaftswoche gab es keine Unterschiede in der Mortalitätsrate (1,7% in der Placebo-Gruppe und 1,5% in der Atosiban-Gruppe).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Gesunde, nicht schwangere Probandinnen, denen Atosiban-Infusionen (10 bis 300 $\mu\text{g}/\text{min}$ über 12 Stunden) verabreicht wurden, zeigten einen dosisabhängigen Anstieg der Steady-state-Plasmakonzentrationen.

Clearance, Verteilungsvolumen und Halbwertszeit waren nicht dosisabhängig.

Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit, denen Atosiban als Infusion (300 $\mu\text{g}/\text{min}$ für 6 bis 12 Stunden) verabreicht wurde, erreichten die Steady-state-Plasmakonzentrationen innerhalb von einer Stunde nach dem Beginn der Infusion (Mittelwert 442 ± 73 ng/ml, Bereich 298 bis 533 ng/ml).

Nach Beendigung der Infusion nahm die Plasmakonzentration mit einer initialen Halbwertszeit (t_w) und einer terminalen Halbwertszeit (t_β) von $0,21 \pm 0,01$ bzw. $1,7 \pm 0,3$ Stunden rasch ab. Der Mittelwert der Clearance betrug $41,8 \pm 8,2$ l/h, und das mittlere Distributionsvolumen betrug $18,3 \pm 6,8$ l.

Die Plasmaproteinbindung von Atosiban beträgt bei Schwangeren 46 bis 48%. Es ist nicht bekannt, ob sich der freie Anteil zwischen Mutter und Fetus substantiell unterscheidet. Atosiban geht nicht in die roten Blutkörperchen über.

Atosiban ist placentagängig. Nach Infusion von 300 $\mu\text{g}/\text{min}$ bei gesunden Schwangeren am Termin ergab sich ein Atosiban-Konzentrationsverhältnis von 0,12 zwischen Fetus und Mutter. In humanen Urin- und Plasmaproben wurden zwei Metaboliten identifiziert. Das Verhältnis des Hauptmetaboliten M1 ($\text{des}-(\text{Orn}^8, \text{Gly-NH}_2^9)-[\text{Mpa}^1, \text{D-Tyr}(\text{Et})^2, \text{Thr}^4]-\text{Oxytocin}$) zu den Atosiban-Konzentrationen im Plasma betrug 1,4 und 2,8 in der zweiten Stunde bzw. bei Infusionsende. Es ist nicht bekannt, ob M1 im Gewebe akkumuliert. Atosiban findet sich nur in geringen Mengen im Urin, die Konzentration im Urin ist ca. 50 mal niedriger als die von M1. Der Anteil mit den Faeces ausgeschiedenem Atosiban ist nicht bekannt. Der Hauptmetabolit M1 hat auf die *in vitro* Hemmung Oxytocin-induzierter Wehentätigkeit eine ca. 10mal geringere Wirkung als Atosiban. Der Metabolit M1 wird mit der Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 4.6).

Zur Behandlung mit Atosiban bei Patientinnen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion ist wahrscheinlich nicht erforderlich, da Atosiban nur in geringen Mengen mit dem Urin ausgeschieden wird. Bei Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion sollte Atosiban mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Es ist unwahrscheinlich, dass Atosiban hepatische Cytochrom P 450 Isoformen beim Menschen hemmt (siehe Abschnitt 4.5).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zweiwöchige intravenöse Toxizitätsstudien (in Ratten und Hunden) mit Dosen, die etwa 10mal höher waren als die therapeutische Humandosis, sowie dreimonatige Toxizitätsstudien an Ratten und Hunden (bis zu 20 mg/kg/Tag s.c.) ergaben keine toxischen systemischen Wirkungen. Die höchste subkutane Atosiban-Dosis, nach der es zu keinen Nebenwirkungen kam, betrug ca. das Doppelte der therapeutischen Humandosis.

Es wurden keine Studien durchgeführt, die die Fertilität und die frühe embryonale Entwicklung abdeckten. Studien zur Reproduktionstoxizität mit Atosiban-Gaben von der Implantation bis zur Spätschwangerschaft zeigten keine Wirkungen auf die Muttertiere und Feten. Der Rattenfetus wurde einer ungefähr 4mal höheren Dosis ausgesetzt als der menschliche Fetus während der Verabreichung der intravenösen Infusion an die Mutter. Untersuchungen am Tier zeigten eine Hemmung des Stillvermögens, wie aufgrund der Hemmung der Oxytocinwirkung zu erwarten ist.

In *In-vitro*- und in *In-vivo*-Untersuchungen war Atosiban weder onkogen noch mutagen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Mannitol
Salzsäure 1M
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Nach dem Öffnen der Durchstechflasche muss die Verdünnung sofort zubereitet werden. Die verdünnte Lösung zur intravenösen Verabreichung muss innerhalb von 24 Stunden nach ihrer Zubereitung verbraucht werden.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch und Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Durchstechflasche mit Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 5 ml Lösung, entsprechend 37,5 mg Atosiban.

Farblose Durchstechflaschen aus Glas, klares Borosilikatglas (Typ I), versiegelt mit grauem silikonisiertem Brombutyl-Gummistopfen, Typ I, und aufklappbarem Deckel aus Polypropylen und Aluminium.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Durchstechflaschen müssen vor der Anwendung visuell auf Feststoffpartikel und Farbveränderungen geprüft werden.

Vorbereitung der Infusionslösung:

Zur intravenösen Infusion wird nach Gabe der Bolusdosis Tractocile 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer der folgenden Lösungen verdünnt:

- Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke
- Ringerlaktatlösung
- 5%ige isotonische Glukoselösung

Entnehmen Sie 10 ml Lösung aus einem 100 ml Infusionsbehältnis und werfen Sie diese. Ersetzen Sie sie durch 10 ml Tractocile 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung aus zwei Durchstechflaschen mit je 5 ml, so dass sich eine Konzentration von 75 mg Atosiban pro 100 ml ergibt.

Das rekonstituierte Produkt ist eine klare, farblose Lösung ohne Partikel.

Die Sättigungsinfusion wird durch Infundieren von 24 ml/Stunde (d.h. 18 mg/Stunde) einer wie oben zubereiteten Lösung über einen Zeitraum von 3 Stunden verabreicht unter entsprechender ärztlicher Aufsicht in einer Entbindungsstation. Nach drei Stunden wird die Infusionsrate auf 8 ml/Stunde verringert.

Bereiten Sie wie beschrieben neue 100 ml-Behältnisse zu, mit denen die Infusion fortgesetzt werden kann. Wird ein Infusionsbehältnis mit einem anderen Volumen verwendet, muss die Zubereitung entsprechend neu berechnet werden.

Um eine genaue Dosierung zu erzielen, wird eine gesteuerte Infusionsvorrichtung empfohlen, mit der die Durchflussgeschwindigkeit in Tropfen/Minute eingestellt werden kann. Eine Mikrotropfkammer für intravenöse Verabreichung kann unterschiedliche geeignete Infusionsraten innerhalb der für Tractocile empfohlenen Dosierungen bieten.

Sollten andere Medikamente gleichzeitig intravenös verabreicht werden, kann die intravenöse Kanüle gemeinsam verwendet werden oder es wird eine andere Stelle für die intravenöse Gabe gewählt. Dies erlaubt die kontinuierliche Kontrolle der Infusionsrate.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Ferring Pharmaceuticals A/S
Kay Fiskers Plads 11
2300 København S
Dänemark
Tel: +45 88 33 88 34

8. NUMMER(N) IM ARZNEIMITTELREGISTER DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFT

EU/1/99/124/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Januar 2000

Datum der letzten Verlängerung: 20. Januar 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des/der Hersteller/s, der/die für die Chargenfreigabe verantwortlich ist/sind

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen- festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml Injektionslösung
Atosiban

2. ARZNEILICH WIRKSAME(R) BESTANDTEIL(E)

Eine Durchstechflasche mit 0,9 ml enthält 6,75 mg Atosiban (als Acetat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
(6,75 mg/0,9 ml)
1 Durchstechflasche

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur intravenösen Anwendung.
Packungsbeilage beachten

6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank aufbewahren
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nach Anbruch der Durchstechflasche ist die Lösung sofort zu verwenden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Ferring Pharmaceuticals A/S
Kay Fiskers Plads 11
2300 København S
Dänemark
Tel: +45 88 33 88 34

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/124/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE

Begründung, Braille nicht aufzunehmen, wurde akzeptiert

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml Injektionszubereitung
Atosiban
i.v.

2. ART DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

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

6. SONSTIGES

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tractocile 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Atosiban

2. ARZNEILICH WIRKSAME(R) BESTANDTEIL(E)

Eine Durchstechflasche mit 5 ml enthält 37,5 mg Atosiban (als Acetat).
Jeder ml Lösung enthält 7,5 mg Atosiban.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
(7,5 mg/ml)
Ergibt 0,75 mg/ml, wenn verdünnt wie empfohlen.
1 Durchstechflasche

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur intravenösen Anwendung.
Packungsbeilage beachten

**6. KINDERWARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER
UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank aufbewahren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die verdünnte Lösung muss innerhalb von 24 Stunden verwendet werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Ferring Pharmaceuticals A/S
Kay Fiskers Plads 11
2300 København S
Dänemark
Tel: +45 88 33 88 34

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/124/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE

Begründung, Braille nicht aufzunehmen, wurde akzeptiert

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Tractocile 37,5 mg/5 ml steriles Konzentrat
Atosiban
i.v.

2. ART DER ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 ml (7,5 mg/ml)

6. SONSTIGES

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR ANWENDER

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml Injektionslösung Atosiban

Lesen Sie sich diese Packungsbeilage bitte sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Bewahren Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Ihre Hebamme oder Ihren Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tractocile und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tractocile beachten?
3. Wie ist Tractocile anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tractocile aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Tractocile und wofür wird es angewendet?

Tractocile enthält Atosiban. Tractocile kann eingesetzt werden, um eine vorzeitige Geburt Ihres Kindes hinauszuzögern. Tractocile wird eingesetzt bei erwachsenen Schwangeren in der 24. bis 33. Schwangerschaftswoche.

Tractocile verringert die Stärke der Kontraktionen Ihrer Gebärmutter (Uterus). Die Kontraktionen treten außerdem weniger häufig auf. Dies geschieht dadurch, dass die Fähigkeit des natürlichen körpereigenen Hormons "Oxytocin", Kontraktionen der Gebärmutter (Uterus) auszulösen, blockiert wird.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tractocile beachten?

Tractocile darf nicht angewendet werden:

- Wenn Sie die 24. Schwangerschaftswoche noch nicht erreicht haben.
- Wenn Sie die 33. Schwangerschaftswoche bereits überschritten haben.
- Wenn bei Ihnen nach der 30. Schwangerschaftswoche ein Fruchtblasensprung (vorzeitige Ruptur der Fruchtblase) auftritt.
- Wenn die Herzfrequenz Ihres ungeborenen Kindes (Fetus) nicht normal ist.
- Wenn bei Ihnen vaginale Blutungen vorliegen und Ihr Arzt eine sofortige Entbindung für erforderlich hält.
- Wenn bei Ihnen eine schwere Präeklampsie (sehr hoher Blutdruck, Flüssigkeitsretention und/oder Protein im Urin) vorliegt und Ihr Arzt eine sofortige Entbindung für erforderlich hält.
- Wenn bei Ihnen eine Eklampsie (ähnlich wie eine schwere Präeklampsie, jedoch verbunden mit Krampfanfällen (Konvulsionen)) vorliegt. Dies macht eine sofortige Entbindung erforderlich.
- Wenn Ihr ungeborenes Kind gestorben ist.
- Wenn bei Ihnen eine Infektion der Gebärmutter (Uterus) vorliegt oder vermutet wird.
- Wenn die Plazenta den Geburtskanal verdeckt.
- Wenn sich die Plazenta löst.
- Wenn bei Ihnen oder Ihrem ungeborenen Kind andere Gründe vorliegen, bei denen das Fortbestehen der Schwangerschaft ein Risiko ist.

- Wenn Sie allergisch gegen Atosiban oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn einer der oben beschriebenen Gründe bei Ihnen vorliegt, darf Tractocile nicht angewendet werden. Bitte fragen Sie vor der Verabreichung von Tractocile bei Ihrem Arzt oder Ihrem Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie vor der Verabreichung von Tractocile mit Ihrem Arzt:

- Wenn Sie vermuten, dass bei Ihnen ein Fruchtblasensprung (vorzeitige Ruptur der Fruchtblase) aufgetreten ist.
- Wenn Sie Leber- oder Nierenprobleme haben.
- Wenn Sie sich in der 24. – 27. Schwangerschaftswoche befinden.
- Wenn bei Ihnen eine Mehrlingsschwangerschaft vorliegt.
- Wenn Ihre Wehen erneut auftreten, kann die Behandlung mit Tractocile bis zu dreimal wiederholt werden.
- Wenn das ungeborene Kind für die jeweilige Schwangerschaftswoche zu klein ist.
- Nach der Geburt des Kindes kann die Kontraktionsfähigkeit der Gebärmutter verringert sein. Dies kann zu Blutungen führen.
- Wenn Sie mit mehr als einem Kind schwanger sind und/oder Medikamente bekommen, die zur Verzögerung der Geburt Ihres Kindes führen könnten, wie z.B. Medikamente gegen Bluthochdruck. Dadurch könnte sich das Risiko für ein Lungenödem (Flüssigkeitsansammlung in der Lunge) erhöhen.

Wenn einer der oben beschriebenen Gründe bei Ihnen vorliegt (oder Sie sich nicht sicher sind), fragen Sie vor der Verabreichung von Tractocile bei Ihrem Arzt oder Ihrem Apotheker nach.

Kinder und Jugendliche

Tractocile wurde nicht bei Schwangeren unter 18 Jahren untersucht.

Anwendung von Tractocile zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind und bereits ein Kind stillen, unterbrechen Sie das Stillen während der Behandlung mit Tractocile.

3. Wie ist Tractocile anzuwenden?

Tractocile wird Ihnen im Krankenhaus von einem Arzt oder auf Anordnung eines Arztes von einer Krankenschwester oder einer Hebamme verabreicht. Der Arzt entscheidet über die Dosierung. Das Fachpersonal stellt sicher, dass die Lösung klar und frei von Partikeln ist.

Tractocile wird intravenös in drei aufeinanderfolgenden Stufen verabreicht:

- Die erste Injektion von 6,75 mg in 0,9 ml wird langsam über eine Minute in die Vene injiziert.
- Es folgt eine Dauerinfusion (Tropf) mit einer Dosis von 18 mg/Stunde über drei Stunden.
- Dann folgt eine Dauerinfusion (Tropf) mit einer Dosis von 6 mg/Stunde für bis zu 45 Stunden oder bis die Uteruskontraktionen nachgelassen haben.

Die Gesamtdauer der Behandlung darf 48 Stunden nicht überschreiten.

Weitere Behandlungszyklen mit Tractocile können durchgeführt werden, falls erneute Kontraktionen auftreten sollten. Die Behandlung mit Tractocile kann bis zu dreimal wiederholt werden.

Während der Behandlung mit Tractocile sollte bei Ihnen die Wehentätigkeit sowie die Herzfrequenz des ungeborenen Kindes kontrolliert werden.

Es wird empfohlen, nicht mehr als drei Behandlungswiederholungen während einer Schwangerschaft durchzuführen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die beobachteten Nebenwirkungen bei der Mutter sind in der Regel leicht. Nebenwirkungen für das ungeborene Kind oder das Neugeborene sind nicht bekannt.

Folgende Nebenwirkungen können bei der Anwendung dieses Arzneimittels auftreten:

Sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 Behandelten)

- Übelkeit.

Häufig (bei weniger als 1 von 10 Behandelten)

- Kopfschmerzen.
- Schwindel.
- Hitzewallungen.
- Erbrechen.
- Schneller Herzschlag.
- Niedriger Blutdruck. Symptome können Schwindel oder Benommenheit sein.
- Reaktionen an der Injektionsstelle.
- Hohe Blutzuckerwerte.

Gelegentlich (bei weniger als 1 von 100 Behandelten)

- Fieber.
- Schlaflosigkeit.
- Juckreiz.
- Hautausschlag.

Selten (bei weniger als 1 von 1000 Behandelten)

- Nach der Geburt des Kindes kann die Kontraktionsfähigkeit der Gebärmutter verringert sein. Dies kann zu Blutungen führen.
- Allergische Reaktionen.

Es kann bei Ihnen zu Kurzatmigkeit oder einem Lungenödem (Flüssigkeitsansammlung in der Lunge) kommen, insbesondere wenn Sie mit mehr als einem Kind schwanger sind und/oder Medikamente bekommen, die zur Verzögerung der Geburt Ihres Kindes führen könnten, wie z.B. Medikamente gegen Bluthochdruck.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Ihre Hebamme oder Ihren Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#)* anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Tractocile aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum {MM/JJJJ} nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Im Kühlschrank aufbewahren (2°C - 8°C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nach dem Öffnen der Durchstechflasche muss das Arzneimittel sofort angewendet werden.
Sollte dieses Arzneimittel vor der Gabe sichtbare Feststoffe enthalten oder eine Verfärbung aufweisen, darf es nicht verwendet werden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tractocile enthält

- Der arzneilich wirksame Bestandteil ist Atosiban.
- Jede Durchstechflasche Tractocile 6,75 mg/0,9 ml Injektionslösung enthält Atosibanacetat entsprechend 6,75 mg Atosiban in 0,9 ml.
- Die weiteren Inhaltsstoffe sind Mannitol, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Tractocile aussieht und Inhalt der Packung

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml Injektionslösung ist eine klare, farblose Lösung ohne Partikel. Eine Packung enthält eine Durchstechflasche mit 0,9 ml Lösung.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:
Ferring Pharmaceuticals A/S
Kay Fiskers Plads 11
2300 København S
Dänemark
Tel: +45 88 33 88 34

Hersteller:
Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Deutschland

Falls weitere Informationen über dieses Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

Ferring N.V.
Tel/Tél: +32 53 72 92 00
ferringnvs@ferring.be

България

Аквахим АД
Тел: +359 2 807 5022
aquachim@aquachim.bg

Česká republika

Ferring Pharmaceuticals CZ s.r.o.
Tel: +420 243 701 333
czinfo@ferring.com

Danmark

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

Lietuva

UAB PharmaSwiss
Tel: +370 5 2790762
lithuania.info@pharmaswiss.com

Luxembourg/Luxemburg

Ferring N.V.
Belgique/Belgien
Tel/Tél : +32 53 72 92 00
ferringnvs@ferring.be

Magyarország

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

PharmaSwiss Eesti OÜ
Tel: +372 682 7400
estonia.info@pharmaswiss.com

Ελλάδα

Ferring Ελλάς ΜΕΠΕ
Τηλ: +30 210 68 43 449

España

Ferring S.A.U.
Tel: +34 91 387 70 00
es0-Registros@ferring.com

France

Ferring S.A.S.
Tél: +33 1 49 08 91 23

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

PharmaSwiss SIA Latvia
Tāl: +371 6 750 2185
latvia.info@pharmaswiss.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
ferring@ferring.pl

Portugal

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

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

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

United Kingdom

Ferring Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 844 931 0050
contact.@ferring.co.uk

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Angaben sind nur für Ärzte oder Angehörige der Gesundheitsberufe bestimmt:
(siehe auch Abschnitt 3)

Gebrauchsanweisung

Vor der Anwendung von Tractocile muss die Lösung untersucht werden, um sicherzugehen, dass sie klar und frei von Partikeln ist.

Tractocile wird intravenös in drei aufeinanderfolgenden Stufen verabreicht:

- Die erste intravenöse Injektion von 6,75 mg in 0,9 ml wird langsam über eine Minute in die Vene injiziert.
- Es folgt eine Dauerinfusion mit einer Dosierungsrate von 24 ml/Stunde über 3 Stunden.
- Dann folgt eine Dauerinfusion mit einer Dosierungsrate von 8 ml/Stunde für bis zu 45 Stunden oder bis die Uteruskontraktionen nachgelassen haben.

Die Gesamtdauer der Behandlung darf 48 Stunden nicht überschreiten. Weitere Behandlungszyklen mit Tractocile können durchgeführt werden, falls erneut Kontraktionen auftreten sollten. Es wird empfohlen, nicht mehr als drei Behandlungswiederholungen während einer Schwangerschaft durchzuführen.

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR ANWENDER

Tractocile 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Atosiban

Lesen Sie sich diese Packungsbeilage bitte sorgfältig durch, bevor Sie, mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn Sie enthält wichtige Informationen.

- Bewahren Sie diese Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Ihre Hebamme oder Ihren Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Tractocile und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tractocile beachten?
3. Wie ist Tractocile anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Tractocile aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Tractocile und wofür wird es angewendet?

Tractocile enthält Atosiban. Tractocile kann eingesetzt werden, um eine vorzeitige Geburt Ihres Kindes hinauszuzögern. Tractocile wird eingesetzt bei erwachsenen Schwangeren in der 24. bis 33. Schwangerschaftswoche.

Tractocile verringert die Stärke der Kontraktionen Ihrer Gebärmutter (Uterus). Die Kontraktionen treten außerdem weniger häufig auf. Dies geschieht dadurch, dass die Fähigkeit des natürlichen körpereigenen Hormons "Oxytocin", Kontraktionen der Gebärmutter (Uterus) auszulösen, blockiert wird.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Tractocile beachten?

Tractocile darf nicht angewendet werden:

- Wenn Sie die 24. Schwangerschaftswoche noch nicht erreicht haben.
- Wenn Sie die 33. Schwangerschaftswoche bereits überschritten haben.
- Wenn bei Ihnen nach der 30. Schwangerschaftswoche ein Fruchtblasensprung (vorzeitige Ruptur der Fruchtblase) auftritt.
- Wenn die Herzfrequenz Ihres ungeborenen Kindes (Fetus) nicht normal ist.
- Wenn bei Ihnen vaginale Blutungen vorliegen und Ihr Arzt eine sofortige Entbindung für erforderlich hält.
- Wenn bei Ihnen eine schwere Präeklampsie (sehr hoher Blutdruck, Flüssigkeitsretention und/oder Protein im Urin) vorliegt und Ihr Arzt eine sofortige Entbindung für erforderlich hält.
- Wenn bei Ihnen eine Eklampsie (ähnlich wie eine schwere Präeklampsie, jedoch verbunden mit Krampfanfällen (Konvulsionen)) vorliegt. Dies macht eine sofortige Entbindung erforderlich.
- Wenn Ihr ungeborenes Kind gestorben ist.
- Wenn bei Ihnen eine Infektion der Gebärmutter (Uterus) vorliegt oder vermutet wird.
- Wenn die Plazenta den Geburtskanal verdeckt.
- Wenn sich die Plazenta löst.
- Wenn bei Ihnen oder Ihrem ungeborenen Kind andere Gründe vorliegen, bei denen das Fortbestehen der Schwangerschaft ein Risiko ist.

- Wenn Sie allergisch gegen Atosiban oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn einer der oben beschriebenen Gründe bei Ihnen vorliegt, darf Tractocile nicht angewendet werden. Bitte fragen Sie vor der Verabreichung von Tractocile bei Ihrem Arzt oder Ihrem Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie vor der Verabreichung von Tractocile mit Ihrem Arzt:

- Wenn Sie vermuten, dass bei Ihnen ein Fruchtblasensprung (vorzeitige Ruptur der Fruchtblase) aufgetreten ist.
- Wenn Sie Leber- oder Nierenprobleme haben.
- Wenn Sie sich in der 24. – 27. Schwangerschaftswoche befinden.
- Wenn bei Ihnen eine Mehrlingsschwangerschaft vorliegt.
- Wenn Ihre Wehen erneut auftreten, kann die Behandlung mit Tractocile bis zu dreimal wiederholt werden.
- Wenn das ungeborene Kind für die jeweilige Schwangerschaftswoche zu klein ist.
- Nach der Geburt des Kindes kann die Kontraktionsfähigkeit der Gebärmutter verringert sein. Dies kann zu Blutungen führen.
- Wenn Sie mit mehr als einem Kind schwanger sind und/oder Medikamente bekommen, die zur Verzögerung der Geburt Ihres Kindes führen könnten, wie z.B. Medikamente gegen Bluthochdruck. Dadurch könnte sich das Risiko für ein Lungenödem (Flüssigkeitsansammlung in der Lunge) erhöhen.

Wenn einer der oben beschriebenen Gründe bei Ihnen vorliegt (oder Sie sich nicht sicher sind), fragen Sie vor der Verabreichung von Tractocile bei Ihrem Arzt oder Ihrem Apotheker nach.

Kinder und Jugendliche

Tractocile wurde nicht bei Schwangeren unter 18 Jahren untersucht.

Anwendung von Tractocile zusammen mit anderen Arzneimitteln:

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind und bereits ein Kind stillen, unterbrechen Sie das Stillen während der Behandlung mit Tractocile.

3. Wie ist Tractocile anzuwenden?

Tractocile wird Ihnen im Krankenhaus von einem Arzt oder auf Anordnung eines Arztes von einer Krankenschwester oder einer Hebamme verabreicht. Der Arzt entscheidet über die Dosierung. Das Fachpersonal stellt sicher, dass die Lösung klar und frei von Partikeln ist.

Tractocile wird intravenös in drei aufeinanderfolgenden Stufen verabreicht:

- Die erste Injektion von 6,75 mg in 0,9 ml wird langsam über eine Minute in die Vene injiziert.
- Es folgt eine Dauerinfusion (Tropf) mit einer Dosis von 18 mg/Stunde über drei Stunden.
- Dann folgt eine Dauerinfusion (Tropf) mit einer Dosis von 6 mg/Stunde für bis zu 45 Stunden oder bis die Uteruskontraktionen nachgelassen haben.

Die Gesamtdauer der Behandlung darf 48 Stunden nicht überschreiten.

Weitere Behandlungszyklen mit Tractocile können durchgeführt werden, falls erneute Kontraktionen auftreten sollten. Die Behandlung mit Tractocile kann bis zu dreimal wiederholt werden.

Während der Behandlung mit Tractocile sollte bei Ihnen die Wehentätigkeit sowie die Herzfrequenz des ungeborenen Kindes kontrolliert werden.

Es wird empfohlen, nicht mehr als drei Behandlungswiederholungen während einer Schwangerschaft durchzuführen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die beobachteten Nebenwirkungen bei der Mutter sind in der Regel leicht. Nebenwirkungen für das ungeborene Kind oder das Neugeborene sind nicht bekannt.

Folgende Nebenwirkungen können bei der Anwendung dieses Arzneimittels auftreten:

Sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 Behandelten)

- Übelkeit.

Häufig (bei weniger als 1 von 10 Behandelten)

- Kopfschmerzen.
- Schwindel.
- Hitzewallungen.
- Erbrechen.
- Schneller Herzschlag.
- Niedriger Blutdruck. Symptome können Schwindel oder Benommenheit sein.
- Reaktionen an der Injektionsstelle.
- Hohe Blutzuckerwerte.

Gelegentlich (bei weniger als 1 von 100 Behandelten)

- Fieber.
- Schlaflosigkeit.
- Juckreiz.
- Hautausschlag.

Selten (bei weniger als 1 von 1000 Behandelten)

- Nach der Geburt des Kindes kann die Kontraktionsfähigkeit der Gebärmutter verringert sein. Dies kann zu Blutungen führen.
- Allergische Reaktionen.

Es kann bei Ihnen zu Kurzatmigkeit oder einem Lungenödem (Flüssigkeitsansammlung in der Lunge) kommen, insbesondere wenn Sie mit mehr als einem Kind schwanger sind und/oder Medikamente bekommen, die zur Verzögerung der Geburt Ihres Kindes führen könnten, wie z.B. Medikamente gegen Bluthochdruck.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Ihre Hebamme oder Ihren Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#)* anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Tractocile aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum {MM/JJJJ} nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.
- Im Kühlschrank aufbewahren (2°C - 8°C).

- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Die verdünnte Lösung zur intravenösen Verabreichung muss innerhalb von 24 Stunden nach ihrer Zubereitung verbraucht werden.
- Sollte dieses Arzneimittel vor der Gabe sichtbare Feststoffe enthalten oder eine Verfärbung aufweisen, darf es nicht verwendet werden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tractocile enthält

- Der arzneilich wirksame Bestandteil ist Atosiban.
- Jede Durchstechflasche Tractocile 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Atosibanacetat entsprechend 37,5 mg Atosiban in 5 ml.
- Die weiteren Inhaltsstoffe sind Mannitol, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Tractocile aussieht und Inhalt der Packung

Tractocile 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine klare, farblose Lösung ohne Partikel. Eine Packung enthält eine Durchstechflasche mit 5 ml Lösung.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Ferring Pharmaceuticals A/S

Kay Fiskers Plads 11

2300 København S

Dänemark

Tel: +45 88 33 88 34

Hersteller:

Ferring GmbH

Wittland 11

D-24109 Kiel

Deutschland

Falls weitere Informationen über dieses Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

Ferring N.V.

Tel/Tél: +32 53 72 92 00

ferringnvs@ferring.be

Lietuva

UAB PharmaSwiss

Tel.: +370 5 2790762

lithuania.info@pharmaswiss.com

България

Аквахим АД

Тел: +359 2 807 5022

aquachim@aquachim.bg

Luxembourg/Luxemburg

Ferring N.V.

Belgique/Belgien

Tel/Tél : +32 53 72 92 00

ferringnvs@ferring.be

Česká republika

Ferring Pharmaceuticals CZ s.r.o.

Tel: +420 243 701 333

czinfo@ferring.com

Magyarország

Ferring Magyarország Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Tel: +36 1 236 3800

ferring@ferring.hu

Danmark

Ferring Lægemidler A/S

Tlf: +45 88 16 88 17

Malta

E.J. Busuttil Ltd.

Tel. +356 21447184

Deutschland

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

Eesti

PharmaSwiss Eesti OÜ
Tel: +372 682 7400
estonia.info@pharmaswiss.com

Ελλάδα

Ferring Ελλάς ΜΕΠΕ
Τηλ: +30 210 68 43 449

España

Ferring S.A.U.
Tel: +34 91 387 70 00
es0-Registros@ferring.com

France

Ferring S.A.S.
Tél: +33 1 49 08 91 23

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

PharmaSwiss SIA Latvia
Tāl: +371 6 750 2185
latvia.info@pharmaswiss.com

admin@ejbusutil.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
ferring@ferring.pl

Portugal

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

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

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

United Kingdom

Ferring Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 844 931 0050
contact.@ferring.co.uk

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Angaben sind nur für Ärzte oder Angehörige der Gesundheitsberufe bestimmt:
(siehe auch Abschnitt 3)

Gebrauchsanweisung

Vor der Anwendung von Tractocile muss die Lösung untersucht werden, um sicherzugehen, dass sie klar und frei von Partikeln ist.

Tractocile wird intravenös in drei aufeinanderfolgenden Stufen verabreicht:

- Die erste intravenöse Injektion von 6,75 mg in 0,9 ml wird langsam über eine Minute in die Vene injiziert.
- Es folgt eine Dauerinfusion mit einer Dosierungsrate von 24 ml/Stunde über 3 Stunden.
- Dann folgt eine Dauerinfusion mit einer Dosierungsrate von 8 ml/Stunde für bis zu 45 Stunden oder bis die Uteruskontraktionen nachgelassen haben.

Die Gesamtdauer der Behandlung darf 48 Stunden nicht überschreiten. Weitere Behandlungszyklen mit Tractocile können durchgeführt werden, falls erneut Kontraktionen auftreten sollten. Es wird empfohlen, nicht mehr als drei Behandlungswiederholungen während einer Schwangerschaft durchzuführen.

Vorbereitung der intravenösen Infusion

Die intravenöse Infusion wird durch Verdünnung von Tractocile 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit 9 mg/ml (0,9%iger) (w/v) NaCl-Lösung für Injektionszwecke, Ringerlaktatlösung oder 5%iger (w/v) Glukoselösung hergestellt. Dazu entnimmt man aus einem 100 ml-Infusionsbehältnis 10 ml Lösung und ersetzt sie durch 10 ml Tractocile 37,5 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung aus zwei 5 ml Durchstechflaschen, so dass sich eine Konzentration von 75 mg Atosiban pro 100 ml ergibt. Wird ein Infusionsbehältnis mit einem anderen Volumen verwendet, muss die Zubereitung entsprechend neu berechnet werden.

Tractocile darf nicht mit anderen Arzneimitteln im Infusionsbehältnis gemischt werden.