

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tractocile 6,75 mg/ 0,9 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon met 0,9 ml oplossing bevat 6,75 mg atosiban (als acetaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof)
Heldere, kleurloze oplossing zonder deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tractocile is geïndiceerd om een dreigende vroeggeboorte uit te stellen bij zwangere volwassen vrouwen met:

- regelmatige baarmoedercontracties met een duur van minimaal 30 seconden en een frequentie van ≥ 4 per half uur
- ontsluiting van 1 tot 3 cm (0-3 voor nullipara's) en verstriking van $\geq 50\%$
- een doorlopen zwangerschap van 24 tot 33 volledige weken
- een normale hartslag van de foetus

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling met Tractocile dient geïnitieerd en gevolgd te worden door een arts met ervaring in de behandeling van premature weeën.

Tractocile wordt intraveneus en in drie opeenvolgende stadia toegediend: een eerste bolusdosering (6,75 mg), uitgevoerd met Tractocile 6,75 mg/ 0,9 ml oplossing voor injectie, onmiddellijk gevolgd door een infuus met hoge dosis Tractocile 37,5 mg/ 5 ml concentraat voor oplossing voor infusie (oplaadinfuus 300 microgrammen/min) gedurende drie uur en tenslotte een lagere dosis Tractocile 37,5 mg/ 5 ml concentraat voor oplossing voor infusie (vervolginfuus 100 microgrammen/min) over maximaal 45 uur. De duur van de behandeling mag maximaal 48 uur zijn. De totale toegediende dosis tijdens een volledige Tractocile-behandeling dient bij voorkeur niet meer dan 330,75 mg atosiban te bedragen.

De intraveneuze therapie met een eerste bolus-injectie moet zo spoedig mogelijk na de diagnose van premature weeën worden begonnen. Na de bolus-injectie wordt de behandeling voortgezet met het infuus (zie Samenvatting van de Kenmerken van het Product voor Tractocile 37,5mg/ 5 ml, concentraat voor oplossing voor infusie). Mochten tijdens de toediening van Tractocile de uteruscontracties voortduren, dan moet alternatieve therapie worden overwogen.

In onderstaande tabel ziet u de volledige dosering van de bolus-injectie, gevolgd door het infuus:

Stadium	Voorschrift	Infusiesnelheid	Dosis atosiban
1	0,9 ml intraveneuze bolusinjectie gegeven over 1 minuut	niet van toepassing	6,75 mg
2	3 uur intraveneus oplaadinfuus	24 ml/uur (300 µg/min)	54 mg
3	intraveneus vervolginfuus tot 45 uur	8 ml/uur (100 µg/min)	Tot 270 mg

Herhaalde behandeling(en)

Mocht een herhalingsbehandeling met atosiban nodig zijn, dan dient opnieuw te worden begonnen met een bolus-injectie van Tractocile 6,75 mg/ 0,9 ml, oplossing voor injectie, gevolgd door Tractocile 37,5 mg/ 5 ml, concentraat voor oplossing voor infusie.

Patiënten met een verminderde nier-, of leverfunctie

Er is geen ervaring met atosiban-behandeling bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie. Een verminderde nierfunctie is waarschijnlijk geen aanleiding voor een doseringsaanpassing aangezien slechts een kleine hoeveelheid atosiban wordt uitgescheiden via de nieren. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie dient atosiban met voorzichtigheid te worden toegepast.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Tractocile bij zwangere vrouwen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Tractocile moet in de nu volgende situaties niet worden gebruikt:

- Doorlopen zwangerschap van minder dan 24 of meer dan 33 volledige weken
- Voortijdig breken van de vruchtvliezen bij >30 weken zwangerschap
- Abnormale hartslag van de foetus
- Uteriene hemorrhagie ante partum waardoor onmiddellijke bevalling noodzakelijk is
- Eclampsie en ernstige preëclampsie die onmiddellijke bevalling noodzakelijk maken
- Foetale dood in utero
- Verdenking op intra-uteriene infectie
- Placenta praevia
- Abruptio placenta
- Ieder andere conditie van moeder of foetus die voortzetting van de zwangerschap gevaarlijk maakt
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Als atosiban wordt toegepast bij patiënten bij wie het vroegtijdig breken van de vruchtvliezen niet kan worden uitgesloten, dan moeten de voordelen van een uitgestelde bevalling afgewogen worden tegen het potentiële risico van chorioamnionitis.

Er bestaat geen ervaring met de behandeling met atosiban bij patiënten met verminderde lever- of nierfunctie. Een verminderde nierfunctie is waarschijnlijk geen aanleiding voor een doseringsaanpassing aangezien slechts een kleine hoeveelheid atosiban wordt uitgescheiden via de

nieren. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie dient atosiban met voorzichtigheid te worden toegepast (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Er is slechts beperkte klinische ervaring met het gebruik van atosiban bij meervoudige zwangerschappen of bij zwangerschappen van 24 tot 27 weken, vanwege het geringe aantal behandelde patiënten. Het is dus niet zeker wat de voordelen van atosiban voor deze subgroepen zijn.

Herhalingsbehandeling met Tractocile is mogelijk, maar over meervoudige herhalingsbehandelingen zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar, tot maximaal 3 herhalingsbehandelingen (zie rubriek 4.2).

In het geval van vertraging van de groei in utero, hangt de beslissing om de toediening van Tractocile voort te zetten of te herhalen af van een evaluatie van de foetale maturiteit.

Gedurende toediening van atosiban en in geval de contracties voortduren, dient bewaking van de uterine contracties en van de hartslag van de foetus te worden overwogen.

Atosiban kan als antagonist van oxytocine theoretisch bijdragen tot het verslappen van de uterus en tot bloedingen postpartum; daarom dient het bloedverlies na de bevalling te worden gecontroleerd. Onvoldoende contractie van de uterus postpartum is tijdens de klinische onderzoeken echter niet waargenomen.

Van meervoudige zwangerschap en geneesmiddelen met tocolytische activiteit zoals calciumkanaalblockers en bèta-mimetica is het bekend dat ze in verband worden gebracht met een verhoogd risico op pulmonair oedeem. Daarom moet atosiban met voorzichtigheid worden toegepast in geval van meerlingenzwangerschap en/of gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen met tocolytische activiteit (zie rubriek 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het is onwaarschijnlijk dat atosiban betrokken is in de geneesmiddeleninteracties gemedieerd door cytochroom P450 daar *in vitro* studies hebben aangetoond dat atosiban geen substraat is voor het cytochroom P450 systeem en dat het de metaboliserende enzymen van cytochroom P450 niet remt.

Interactiestudies werden uitgevoerd met labetalol en betamethason bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers. Er werd geen klinisch relevante interactie gevonden tussen atosiban en betamethason of labetalol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Atosiban mag alleen worden gebruikt bij een diagnose van premature weeën bij een doorlopen zwangerschap van 24 tot 33 volledige weken. Indien de vrouw tijdens haar zwangerschap al een eerder kind borstvoeding geeft dan moet deze borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met Tractocile aangezien het bij borstvoeden vrijgekomen oxytocine de uteruscontractie kan doen toenemen en het effect van de tocolytische therapie kan tegenwerken.

Tijdens klinische onderzoeken met atosiban zijn geen invloeden op het geven van borstvoeding waargenomen. Er is aangetoond dat kleine hoeveelheden atosiban overgaan van plasma naar de moedermelk van vrouwen die borstvoeding geven.

In toxiciteitsonderzoeken bij foetussen zijn geen toxische effecten van atosiban aangetoond. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de fertiliteit of naar de vroeg-embryonale ontwikkeling (zie ook rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

In klinisch onderzoek met atosiban zijn bij de moeder mogelijke bijwerkingen van het gebruik van atosiban beschreven. In totaal vertoonden 48% van de met atosiban behandelde patiënten bijwerkingen tijdens klinisch onderzoek. De waargenomen bijwerkingen waren meestal mild van aard. De meest regelmatig gemelde bijwerking bij de moeder is misselijkheid (14%).

Bij de pasgeborene bracht het klinisch onderzoek geen specifieke bijwerking van atosiban aan het licht. De nevenverschijnselen die bij pasgeborenen werden waargenomen, vielen binnen de normale variatie, en hadden een incidentie vergelijkbaar met die van zowel de placebo-, als die van de met bèta-mimetica behandelde groep.

De frequentie van onderstaande bijwerkingen is gemeten volgens de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

MedDRA Systeemorgaanklasse (SOC)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Immuunsysteemaandoeningen				Allergische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyperglykemie		
Psychische stoornissen			Slapeloosheid	
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn, Duizeligheid		
Hartaandoeningen		Tachycardie		
Bloedvataandoeningen		Hypotensie, Opvliegers		
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Braken		
Huid- en onderhuidaandoeningen			Pruritis, Uitslag	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Uteriene bloedingen Uteriene atonie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Reactie op de plaats van de injectie	Koorts	

Post-marketing ervaring

Post-marketing zijn respiratoire gebeurtenissen als dyspnoe en pulmonair oedeem, die met name in verband worden gebracht met gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen met tocolytische activiteit zoals calciumantagonisten en bèta-mimetica en/of bij vrouwen met een meervoudige zwangerschap, gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn slechts enkele gevallen van overdosering van atosiban gerapporteerd. Deze hadden geen specifieke verschijnselen of symptomen ten gevolge. Er is geen specifieke behandeling bekend in het geval van overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige gynaecologische middelen, ATC code: G02CX01

Tractocile bevat atosiban (INN), een synthetisch peptide ($[Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4, Orn^8]$ -oxytocine) dat een competitieve antagonist is voor humaan oxytocine op receptorniveau. Bij ratten en cavia's is aangetoond dat atosiban bindt aan oxytocine-receptoren, waardoor de frequentie der contracties en de uteriene spiertonus vermindert. Dit leidt tot onderdrukking van baarmoedercontracties.

Verder bleek Atosiban aan de vasopressinereceptor te binden, waardoor het effect van vasopressine onderdrukt werd. In dierproeven vertoonde atosiban geen cardiovasculaire effecten.

Bij premature weeën bij mensen gaat atosiban bij de aanbevolen dosering de baarmoedercontracties tegen en wordt een rusttoestand van de baarmoeder verkregen. Deze rusttoestand treedt kort na toediening van atosiban in, binnen tien minuten worden de baarmoeder-contracties aanzienlijk verminderd, zodat de baarmoeder gedurende 12 uur rustig blijft (≤ 4 contracties per uur).

Fase III klinische onderzoeken (CAP-001 studies) omvatten gegevens van 742 vrouwen met premature weeën na een zwangerschap van 23-33 weken die in een gerandomiseerd onderzoek werden behandeld met ofwel atosiban (volgens het voorschrift in deze Samenvatting), ofwel met een β -agonist (getitreerde dosis).

Primair eindpunt: het primaire effectiviteits-eindpunt was het percentage vrouwen bij wie de bevalling uitbleef en die geen alternatieve tocolyse nodig hadden binnen 7 dagen na aanvang van de behandeling.

Uit de gegevens blijkt dat bij 59,6% (n=201) en 47,7% (n=163) van de met respectievelijk atosiban en β -agonist behandelde vrouwen (p=0,0004) de bevalling uitbleef zonder dat alternatieve tocolyse nodig was binnen 7 dagen na aanvang van de behandeling.

Het merendeel van de mislukte behandelingen in CAP-001 werd veroorzaakt door een geringe verdraagbaarheid. Mislukte behandelingen veroorzaakt door een onvoldoende effectiviteit waren significant (p = 0.0003) meer frequent bij de met atosiban (n = 48 – 14,2%) dan bij de met β -agonist behandelde vrouwen (n = 20 - 5,8%).

In de CAP-001 studies was de kans op het uitblijven van bevalling en op het niet nodig hebben van alternatieve tocolyse binnen 7 dagen na de start of de behandeling, overeenkomstig voor de met atosiban en voor de met bèta-mimetica behandelde vrouwen na een zwangerschap van 24-28 weken. Deze bevinding is echter gebaseerd op een heel klein aantal patiënten (n = 129).

Secundaire eindpunten: secundaire effectiviteits-parameters waren onder meer het percentage van vrouwen bij wie de bevalling uitbleef en die geen alternatieve tocolyse nodig hadden binnen 48 uur na aanvang van de behandeling. Er was geen verschil tussen de atosiban en de bèta-mimetica-groepen wat betreft deze parameter.

De gemiddelde zwangerschapsduur bij partus was in beide groepen gelijk: respectievelijk 35,6 (3,9) en 35,3 (4,2) weken voor de atosiban- en β -agonist-groepen (p=0,37). Opname in intensive care-eenheden voor pasgeborenen was in beide groepen vergelijkbaar (circa 30%), evenals de lengte van het verblijf en de duur van de beademing. Het gemiddelde geboortegewicht bedroeg 2491 (813) gram in de atosiban- en 2461 (831) gram in de β -agonistgroep (p=0,58).

Blijkbaar was er geen verschil in resultaat voor de foetus en de moeder tussen de atosiban en de β -agonist groep, maar de klinische studies hadden niet genoeg power om een mogelijk verschil uit te sluiten.

Van de 361 vrouwen die in fase III-studies werden behandeld met atosiban, kregen 73 minimaal één herhalingsbehandeling, ontvingen 8 minimaal 2 herhalingsbehandelingen en 2 vrouwen kregen 3 herhalingsbehandelingen (zie rubriek 4.4).

Daar de veiligheid en werkzaamheid van atosiban bij vrouwen met een zwangerschapsduur van minder dan 24 weken niet werd bevestigd in gecontroleerde gerandomiseerde studies, wordt behandeling met atosiban van deze groep patiënten niet aanbevolen (zie ook rubriek 4.3).

In een placebo-gecontroleerde studiekwamen in de placebo-groep 5/295 (1,7%) foetale en infantiele sterftegevallen voor en in de atosiban-groep kwamen 15/288 (5,2 %) gevallen voor waarvan 1 op de leeftijd van vijf en 1 op de leeftijd van acht maanden. Bij 11 van de 15 sterftegevallen in de atosiban-groep ging het om een zwangerschapsduur van 20-24 weken; de verdeling in deze subgroep was echter niet gelijkmatig (19 vrouwen in de atosiban-groep, 4 in de placebogroep). Bij vrouwen met een zwangerschapsduur van meer dan 24 weken was er geen verschil in mortaliteit (1,7 % bij placebo versus 1,5 % in de atosiban-groep).

5.2 Farmacokinetische gegevens

Bij gezonde, niet-zwangere vrijwilligers die een infuus met atosiban (10 tot 300 microgrammen/min gedurende 12 uur) toegediend kregen, nam de 'steady state' plasmaconcentratie evenredig met de dosis toe.

De klaring, het verdelingsvolume en de halfwaardetijd bleken onafhankelijk te zijn van de dosis.

Bij vrouwen met premature contracties die een infuus met atosiban (300 microgrammen/min gedurende 6 tot 12 uur) ontvingen, werd binnen een uur na aanvang van het infuus (gemiddeld 442 ± 73 ng/ml, spreiding 298 tot 533 ng/ml) een 'steady state' plasmaconcentratie bereikt.

Na beëindiging van de infusie nam de plasmaspiegel snel af met een aanvangshalfwaardetijd (t_{α}) en eindhalfwaardetijd (t_{β}) van respectievelijk $0,21 \pm 0,01$ en $1,7 \pm 0,3$ uur. De gemiddelde waarde voor klaring was $41,8 \pm 8,2$ liter/uur. Het gemiddelde verdelingsvolume was $18,3 \pm 6,8$ liter.

Atosiban bindt aan plasma-eiwitten bij zwangere vrouwen (46 tot 48%). Het is niet bekend of de ongebonden fractie in het maternale compartiment substantieel verschilt met die in het foetale compartiment. Atosiban wordt niet gebonden in erythrocyten.

Atosiban passeert de placenta. Na een infuus met 300 microgrammen/min bij gezonde zwangere vrouwen met een voldragen zwangerschap was de foetale/maternale concentratieverhouding 0,12.

In het plasma en de urine van proefpersonen werden twee metabolieten gevonden. De concentratieverhoudingen van de belangrijkste metaboliet M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH₂⁹)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-oxytocin) en atosiban in plasma waren na twee uur en aan het eind van de infusieperiode respectievelijk 1,4 en 2,8. Het is niet bekend of M1 zich ophoopt in weefsels. Atosiban wordt slechts in kleine hoeveelheden aangetroffen in de urine - de concentratie in urine is circa 50 maal lager dan die van M1. Hoeveel atosiban met de faeces wordt uitgescheiden, is niet bekend. De voornaamste metaboliet M1 is ongeveer 10 maal minder potent, voor wat betreft remming van oxytocine geïnduceerde uteriene contracties *in vitro*, als atosiban. M1 wordt uitgescheiden in moedermelk (zie rubriek 4.6).

Er is geen ervaring met atosiban-behandeling van patiënten met verminderde lever- of nierfunctie. Een verminderde nierfunctie is waarschijnlijk geen aanleiding voor een doseringsaanpassing aangezien slechts een kleine hoeveelheid atosiban wordt uitgescheiden via de nieren. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie dient atosiban met voorzichtigheid te worden toegepast (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Het is onwaarschijnlijk dat atosiban de hepatische cytochroom-P₄₅₀ isozymen bij de mens remt (zie rubriek 4.5).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tijdens intraveneuze toxiciteitsonderzoeken bij ratten en honden gedurende twee weken werden geen systemische toxische effecten waargenomen bij doses die ongeveer 10 maal hoger zijn dan de therapeutische dosis voor de mens. Dit was eveneens het geval tijdens de drie maanden durende toxiciteitsonderzoeken bij ratten en honden (bij doses tot maximaal 20 mg/kg/dag s.c.). De hoogste subcutane dosis atosiban die geen ongewenste effecten gaf, bedroeg circa tweemaal de therapeutische dosis voor de mens.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de fertiliteit of naar de vroeg-embryonale ontwikkeling. Voortplantingstoxiciteitsonderzoeken waarbij toediening van implantatie tot aan de late fase van de zwangerschap plaatsvond, lieten geen effecten op moederdieren of foetussen zien. De foetus van de rat werd aan circa vier maal hogere doses blootgesteld in vergelijking tot de dosis waaraan de humane foetus tijdens intraveneuze infusie bij de moeder werd blootgesteld. Zoals te verwachten bij een remming van de werking van oxytocine, werd in dierstudies een remming van moedermelkafscheiding gemeld.

Atosiban was in zowel *in vitro* als in *in vivo* onderzoeken niet oncogeen, noch mutageen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Zoutzuur 1M
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar verenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Wanneer een injectieflacon eenmaal geopend is, moet het product onmiddellijk gebruikt worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén injectieflacon met oplossing voor injectie bevat 0,9 ml oplossing, overeenkomend met 6,75 mg atosiban.

Kleurloze glazen injectieflacons, helder boorsilicaat (type I) verzegeld met grijze gesiliconiseerde broom-butyl rubberen stop type I en een afneembare deksel van polypropyleen en aluminium.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De injectieflacons dienen vóór gebruik visueel gecontroleerd te worden op afwezigheid van deeltjes en verkleuring.

Bereiding van de oplossing voor intraveneuze injectie:

Zuig 0,9 ml op uit een 0,9 ml-injectieflacon Tractocile 6,75 mg/ 0,9 ml, oplossing voor injectie, en dien het langzaam toe, over één minuut. Gebruik dient plaats te vinden op een afdeling verloskunde, onder adequaat medisch toezicht. Tractocile 6,75mg/ 0,9 ml, oplossing voor injectie moet meteen worden gebruikt.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/99/124/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 januari 2000

Datum van de laatste hernieuwing: 20 januari 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tractocile 37,5 mg/ 5 ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon met 5 ml oplossing bevat 37,5 mg atosiban (als acetaat).

Elke ml oplossing bevat 7,5 mg atosiban.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere, kleurloze oplossing zonder deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tractocile is geïndiceerd om een dreigende vroeggeboorte uit te stellen bij zwangere volwassen vrouwen met:

- regelmatige baarmoedercontracties met een duur van minimaal 30 seconden en een frequentie van ≥ 4 per half uur
- ontsluiting van 1 tot 3 cm (0 - 3 voor nullipara's) en verstriking van $\geq 50\%$
- een doorlopen zwangerschap van 24 tot 33 volledige weken
- een normale hartslag van de foetus

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling met Tractocile dient geïnitieerd en gevolgd te worden door een arts met ervaring in de behandeling van premature weeën.

Tractocile wordt intraveneus en in drie opeenvolgende stadia toegediend: een eerste bolusdosering (6,75 mg), uitgevoerd met Tractocile 6,75 mg/ 0,9 ml oplossing voor injectie, onmiddellijk gevolgd door een infuus met hoge dosis Tractocile 37,5 mg/ 5 ml concentraat voor oplossing voor infusie (oplaadinfuus 300 microgrammen/min) gedurende drie uur en tenslotte een lagere dosis Tractocile 37,5 mg/ 5 ml concentraat voor oplossing voor infusie (vervolginfuus 100 microgrammen/min) over maximaal 45 uur. De duur van de behandeling mag maximaal 48 uur zijn. De totale toegediende dosis tijdens een volledige Tractocile behandeling dient bij voorkeur niet meer dan 330,75 mg atosiban te bedragen.

De intraveneuze therapie met een eerste bolus-injectie van Tractocile 7,5 mg/ml, oplossing voor injectie (zie Samenvatting van de Kenmerken van het Product voor dit product) moet zo spoedig mogelijk na de diagnose van premature weeën worden begonnen. . Zodra de bolus is geïnjecteerd, ga verder met de infusie. Mochten tijdens de toediening van Tractocile de uteruscontracties voortduren, dan moet alternatieve therapie worden overwogen.

In onderstaande tabel ziet u de volledige dosering van de bolus-injectie, gevolgd door het infuus:

Stadium	Voorschrift	Infusiesnelheid	Dosis atosiban
1	0,9 ml intraveneuze bolusinjectie gegeven over 1 minuut	niet van toepassing	6,75 mg
2	3 uur intraveneus oplaadinfuus	24 ml/uur (300 µg/min)	54 mg
3	intraveneus vervolginfuus tot 45 uur	8 ml/uur (100 µg/min)	tot 270 mg

Herhaalde behandeling(en)

Mocht een herhalingsbehandeling met atosiban nodig zijn, dan dient opnieuw te worden begonnen met een bolus-injectie van Tractocile 6,75 mg/ 0,9 ml, oplossing voor injectie, gevolgd door Tractocile 37,5 mg/ 5 ml, concentraat voor oplossing voor infusie.

Patiënten met een verminderde nier-, of leverfunctie

Er is geen ervaring met atosiban-behandeling bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie. Een verminderde nierfunctie is waarschijnlijk geen aanleiding voor een doseringsaanpassing aangezien slechts een kleine hoeveelheid atosiban wordt uitgescheiden via de nieren. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie dient atosiban met voorzichtigheid te worden toegepast.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Tractocile bij zwangere vrouwen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Tractocile moet in de nu volgende situaties niet worden gebruikt:

- Doorlopen zwangerschap van minder dan 24 of meer dan 33 volledige weken
- Voortijdig breken van de vruchtvliezen bij >30 weken zwangerschap
- Abnormale hartslag van de foetus
- Uteriene hemorrhagie ante partum waardoor onmiddellijke bevalling noodzakelijk is
- Eclampsie en ernstige preëclampsie die onmiddellijke bevalling noodzakelijk maken
- Foetale dood in utero
- Verdenking op intra-uteriene infectie
- Placenta praevia
- Abruptio placenta
- Ieder andere conditie van moeder of foetus die voortzetting van de zwangerschap gevaarlijk maakt
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Als atosiban wordt toegepast bij patiënten bij wie het vroegtijdig breken van de vruchtvliezen niet kan worden uitgesloten, dan moeten de voordelen van een uitgestelde bevalling afgewogen worden tegen het potentiële risico van chorioamnionitis.

Er bestaat geen ervaring met de behandeling met atosiban bij patiënten met verminderde lever- of nierfunctie. Een verminderde nierfunctie is waarschijnlijk geen aanleiding voor een doseringsaanpassing aangezien slechts een kleine hoeveelheid atosiban wordt uitgescheiden via de

nieren. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie dient atosiban met voorzichtigheid te worden toegepast (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Er is slechts beperkte klinische ervaring met het gebruik van atosiban bij meervoudige zwangerschappen of bij zwangerschappen van 24 tot 27 weken, vanwege het geringe aantal behandelde patiënten. Het is dus niet zeker wat de voordelen van atosiban voor deze subgroepen zijn.

Herhalingsbehandeling met Tractocile is mogelijk, maar over meervoudige herhalingsbehandelingen zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar, tot maximaal 3 herhalingsbehandelingen (zie rubriek 4.2).

In het geval van vertraging van de groei in utero, hangt de beslissing om de toediening van Tractocile voort te zetten of te herhalen af van een evaluatie van de foetale maturiteit.

Gedurende toediening van atosiban en in geval de contracties voortduren, dient bewaking van de uterine contracties en van de hartslag van de foetus te worden overwogen.

Atosiban kan als antagonist van oxytocine theoretisch bijdragen tot het verslappen van de uterus en tot bloedingen postpartum; daarom dient het bloedverlies na de bevalling te worden gecontroleerd. Onvoldoende contractie van de uterus postpartum is tijdens de klinische onderzoeken echter niet waargenomen.

Van meervoudige zwangerschap en geneesmiddelen met tocolytische activiteit zoals calciumkanaalblockers en bèta-mimetica is het bekend dat ze in verband worden gebracht met een verhoogd risico op pulmonair oedeem. Daarom moet atosiban met voorzichtigheid worden toegepast in geval van meerlingenzwangerschap en/of gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen met tocolytische activiteit (zie rubriek 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het is onwaarschijnlijk dat atosiban betrokken is in de geneesmiddeleninteracties gemedieerd door cytochroom P₄₅₀ daar *in vitro* studies hebben aangetoond dat atosiban geen substraat is voor het cytochroom P₄₅₀ systeem en dat het de metaboliserende enzymen van cytochroom P₄₅₀ niet remt.

Interactiestudies werden uitgevoerd met labetalol en betamethason bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers. Er werd geen klinisch relevante interactie gevonden tussen atosiban en betamethason of labetalol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Atosiban mag alleen worden gebruikt bij een diagnose van premature weeën bij een doorlopen zwangerschap van 24 tot 33 volledige weken. Indien de vrouw tijdens haar zwangerschap al een eerder kind borstvoeding geeft dan moet deze borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met Tractocile aangezien het bij borstvoeden vrijgekomen oxytocine de uteruscontractie kan doen toenemen en het effect van de tocolytische therapie kan tegenwerken.

Tijdens klinische onderzoeken met atosiban zijn geen invloeden op het geven van borstvoeding waargenomen. Er is aangetoond dat kleine hoeveelheden atosiban overgaan van plasma naar de moedermelk van vrouwen die borstvoeding geven.

In toxiciteitsonderzoeken bij foetussen zijn geen toxische effecten van atosiban aangetoond. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de fertiliteit of naar de vroeg-embryonale ontwikkeling (zie ook rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

In klinisch onderzoek met atosiban bij de moeder zijn mogelijke bijwerkingen van het gebruik van atosiban beschreven. In totaal vertoonden 48% van de met atosiban behandelde patiënten bijwerkingen tijdens klinisch onderzoek. De waargenomen bijwerkingen waren meestal mild van aard. De meest regelmatig gemelde bijwerking bij de moeder is misselijkheid (14%).

Bij de pasgeborene bracht het klinisch onderzoek geen specifieke bijwerking van atosiban aan het licht. De nevenverschijnselen die bij pasgeborenen werden waargenomen, vielen binnen de normale variatie, en hadden een incidentie vergelijkbaar met die van zowel de placebo-, als die van de met bèta-mimetica behandelde groep.

De frequentie van onderstaande bijwerkingen is gemeten volgens de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

MedDRA Systeemorgaanklasse (SOC)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Immuunsysteemaandoeningen				Allergische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyperglykemie		
Psychische stoornissen			Slapeloosheid	
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn, Duizeligheid		
Hartaandoeningen		Tachycardie		
Bloedvataandoeningen		Hypotensie, Opvliegers		
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Braken		
Huid- en onderhuidaandoeningen			Pruritis, Uitslag	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Uteriene bloedingen Uteriene atonie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Reactie op de plaats van de injectie	Koorts	

Post-marketing ervaring

Post-marketing zijn respiratoire gebeurtenissen als dyspnoe en pulmonair oedeem, die met name in verband worden gebracht met gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen met tocolytische activiteit zoals calciumantagonisten en bèta-mimetica en/of bij vrouwen met een meervoudige zwangerschap, gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn slechts enkele gevallen van overdosering van atosiban gerapporteerd. Deze hadden geen specifieke verschijnselen of symptomen ten gevolge. Er is geen specifieke behandeling bekend in het geval van overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige gynaecologische middelen, ATC code: G02CX01

Tractocile bevat atosiban (INN), een synthetisch peptide ([Mpa¹,D-Tyr(Et)²,Thr⁴,Orn⁸]-oxytocine) dat een competitieve antagonist is voor humaan oxytocine op receptorniveau. Bij ratten en cavia's is aangetoond dat atosiban bindt aan oxytocine-receptoren, waardoor de frequentie der contracties en de uteriene spiertonus vermindert. Dit leidt tot onderdrukking van baarmoedercontracties.

Verder bleek atosiban aan de vasopressinereceptor te binden, waardoor het effect van vasopressine onderdrukt werd. In dierproeven vertoonde atosiban geen cardiovasculaire effecten.

Bij premature weeën bij mensen gaat atosiban bij de aanbevolen dosering de baarmoedercontracties tegen en wordt een rusttoestand van de baarmoeder verkregen. Deze rusttoestand treedt kort na toediening van atosiban in, binnen tien minuten worden de baarmoeder-contracties aanzienlijk verminderd, zodat de baarmoeder gedurende 12 uur rustig blijft (≤ 4 contracties per uur).

Fase III klinische onderzoeken (CAP-001 studies) omvatten gegevens van 742 vrouwen met premature weeën na een zwangerschap van 23-33 weken die in een gerandomiseerd onderzoek werden behandeld met ofwel atosiban (volgens het voorschrift in deze Samenvatting), ofwel met een β -agonist (getitreerde dosis).

Primair eindpunt: het primaire effectiviteits-eindpunt was het percentage vrouwen bij wie de bevalling uitbleef en die geen alternatieve tocolyse nodig hadden binnen 7 dagen na aanvang van de behandeling.

Uit de gegevens blijkt dat bij 59,6% (n=201) en 47,7% (n=163) van de met respectievelijk atosiban en β -agonist behandelde vrouwen (p=0,0004) de bevalling uitbleef zonder dat alternatieve tocolyse nodig was binnen 7 dagen na aanvang van de behandeling.

Het merendeel van de mislukte behandelingen in CAP-001 werd veroorzaakt door een geringe tolerantie. Mislukte behandelingen veroorzaakt door een onvoldoende effectiviteit waren significant (p = 0.0003) meer frequent in de met atosiban (n = 48 - 14,2%) dan in de met β -agonist behandelde vrouwen (n = 20 - 5,8%).

In de CAP-001 studies was de kans op het uitblijven van bevalling en op het niet nodig hebben van alternatieve tocolyse binnen 7 dagen na de start of de behandeling, gelijk voor de met atosiban en voor de met bèta-mimetica behandelde vrouwen na een zwangerschap van 24-28 weken. Deze bevinding is echter gebaseerd op een heel klein aantal patiënten (n = 129).

Secundaire eindpunten: secundaire effectiviteits-parameters waren onder meer het percentage van vrouwen bij wie de bevalling uitbleef en die geen alternatieve tocolyse nodig hadden binnen 48 uur na aanvang van de behandeling. Er was geen verschil tussen de atosiban en de bèta-mimetica-groepen wat betreft deze parameter.

De gemiddelde zwangerschapsduur bij partus was in beide groepen gelijk: respectievelijk 35,6 (3,9) en 35,3 (4,2) weken voor de atosiban- en β -agonist-groepen (p=0,37). Opname in intensive care-eenheden voor pasgeborenen was in beide groepen vergelijkbaar (circa 30%), evenals de lengte van het verblijf en de duur van de beademing. Het gemiddelde geboortegewicht bedroeg 2491 (813) gram in de atosiban- en 2461 (831) gram in de β -agonistgroep (p=0,58).

Blijkbaar was er geen verschil in resultaat voor de foetus en de moeder tussen de atosiban en de β -agonist groep, maar de klinische studies hadden niet genoeg power om een mogelijk verschil uit te sluiten.

Van de 361 vrouwen die in fase III-studies werden behandeld met atosiban, kregen 73 minimaal één herhalingsbehandeling, ontvingen 8 minimaal 2 herhalingsbehandelingen en 2 vrouwen kregen 3 herhalingsbehandelingen (zie rubriek 4.4).

Daar de veiligheid en werkzaamheid van atosiban bij vrouwen met een zwangerschapsduur van minder dan 24 weken niet werd bevestigd in gecontroleerde gerandomiseerde studies, wordt behandeling met atosiban van deze groep patiënten niet aanbevolen (zie ook rubriek 4.3).

In een placebo-gecontroleerde studie kwamen in de placebo-groep 5/295 (1,7 %) foetale en infantiele sterftegevallen voor en in de atosiban-groep kwamen 15/288 (5,2 %) gevallen, voor waarvan 1 op de leeftijd van vijf en 1 op de leeftijd van acht maanden. Bij 11 van de 15 sterftegevallen in de atosiban-groep ging het om een zwangerschapsduur van 20-24 weken; de verdeling in deze subgroep was echter niet gelijkmatig (19 vrouwen in de atosiban-groep, 4 in de placebogroep). Bij vrouwen met een zwangerschapsduur van meer dan 24 weken was er geen verschil in mortaliteit (1,7 % bij placebo versus 1,5 % in de atosiban-groep).

5.2 Farmacokinetische gegevens

Bij gezonde, niet-zwangere vrijwilligers die een infuus met atosiban (10 tot 300 microgrammen/min gedurende 12 uur) toegediend kregen, nam de 'steady state' plasmaconcentratie evenredig met de dosis toe.

De klaring, het verdelingsvolume en de halfwaardetijd bleken onafhankelijk te zijn van de dosis.

Bij vrouwen met premature contracties die een infuus met atosiban (300 microgrammen/min gedurende 6 tot 12 uur) ontvingen, werd binnen een uur na aanvang van het infuus (gemiddeld 442 ± 73 ng/ml, spreiding 298 tot 533 ng/ml) een 'steady state' plasmaconcentratie bereikt.

Na beëindiging van de infusie nam de plasmaspiegel snel af met een aanvangshalfwaardetijd (t_{α}) en eindhalfwaardetijd (t_{β}) van respectievelijk $0,21 \pm 0,01$ en $1,7 \pm 0,3$ uur. De gemiddelde waarde voor klaring was $41,8 \pm 8,2$ liter/uur. Het gemiddelde verdelingsvolume was $18,3 \pm 6,8$ liter.

Atosiban bindt aan plasma-eiwitten bij zwangere vrouwen (46 tot 48%). Het is niet bekend of de ongebonden fractie in het maternale compartiment substantieel verschilt met die in het foetale compartiment. Atosiban wordt niet gebonden in erythrocyten.

Atosiban passeert de placenta. Na een infuus met 300 microgrammen/min bij gezonde zwangere vrouwen met een voldragen zwangerschap was de foetale/maternale concentratieverhouding 0,12.

In het plasma en de urine van proefpersonen werden twee metabolieten gevonden. De concentratieverhoudingen van de belangrijkste metaboliet M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH₂⁹)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-oxytocin) en atosiban in plasma waren na twee uur en aan het eind van de infusieperiode respectievelijk 1,4 en 2,8. Het is niet bekend of M1 zich ophoopt in weefsels. Atosiban wordt slechts in kleine hoeveelheden aangetroffen in de urine - de concentratie in urine is circa 50 maal lager dan die van M1. Hoeveel atosiban met de faeces wordt uitgescheiden, is niet bekend. De voornaamste metaboliet M1 is ongeveer 10 maal minder potent, voor wat betreft remming van oxytocine geïnduceerde uteriene contracties *in vitro*, als atosiban. M1 wordt uitgescheiden in moedermelk (zie rubriek 4.6).

Er is geen ervaring met atosiban-behandeling van patiënten met verminderde lever- of nierfunctie. Een verminderde nierfunctie is waarschijnlijk geen aanleiding voor een doseringsaanpassing aangezien slechts een kleine hoeveelheid atosiban wordt uitgescheiden via de nieren. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie dient atosiban met voorzichtigheid te worden toegepast (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Het is onwaarschijnlijk dat atosiban de hepatische cytochroom-P₄₅₀ isozymen bij de mens remt (zie rubriek 4.5).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tijdens intraveneuze toxiciteitsonderzoeken bij ratten en honden gedurende twee weken werden geen systemische toxische effecten waargenomen bij doses die ongeveer 10 maal hoger zijn dan de therapeutische dosis voor de mens. Dit was eveneens het geval tijdens de drie maanden durende toxiciteitsonderzoeken bij ratten en honden (bij doses tot maximaal 20 mg/kg/dag s.c.). De hoogste subcutane dosis atosiban die geen ongewenste effecten gaf, bedroeg circa tweemaal de therapeutische dosis voor de mens.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de fertiliteit of naar de vroeg-embryonale ontwikkeling. Voortplantingstoxiciteitsonderzoeken waarbij toediening van implantatie tot aan de late fase van de zwangerschap plaatsvond, lieten geen effecten op moederdieren of foetussen zien. De foetus van de rat werd aan circa vier maal hogere doses blootgesteld in vergelijking tot de dosis waaraan de humane foetus tijdens intraveneuze infusie bij de moeder werd blootgesteld. Zoals te verwachten bij een remming van de werking van oxytocine, werd in dierstudies een remming van moedermelkafscheiding gemeld.

Atosiban was in zowel *in vitro* als in *in vivo* onderzoeken niet oncogeen, noch mutageen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Zoutzuur 1M
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar verenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden, met uitzondering van diegene vermeld in sectie 6.6.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Wanneer een injectieflacon eenmaal geopend is, moet het product onmiddellijk verdund worden. De verdunde oplossing ten behoeve van intraveneuze toediening moet binnen 24 uur na bereiding gebruikt worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening en verdunding, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén injectieflacon concentraat voor oplossing voor infusie bevat 5 ml oplossing, overeenkomend met 37,5 mg atosiban.

Kleurloze glazen injectieflacons, helder boorsilicaat (type I) verzegeld met grijze gesiliconiseerde broom-butyl rubberen stop type I en een afneembare deksel van polypropyleen en aluminium.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en ander instructies

De injectieflacons dienen vóór gebruik visueel gecontroleerd te worden op afwezigheid van deeltjes en verkleuring.

Bereiding van de oplossing voor intraveneuze infusie:

Voor intraveneuze infusie, na de aanvangsbolus, moet Tractocile 37,5 mg/ 5 ml, concentraat voor oplossing voor infusie worden verdund in een van de volgende oplossingen:

- Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie
- Ringer's lactaatoplossing
- 5% (g/v) isotonische glucoseoplossing.

Zuig uit een infuuszak met een inhoud van 100 ml 10 ml oplossing op en gooi deze weg. Vervang de verwijderde vloeistof door 10 ml Tractocile 37,5 mg/ 5 ml concentraat voor oplossing voor infusie uit twee injectieflacons van 5 ml, zodat een concentratie verkregen wordt van 75 mg atosiban in 100 ml.

Het gereconstitueerde product is een heldere, kleurloze oplossing zonder deeltjes.

Het oplaadinfuus wordt toegediend door gedurende 3 -uur 24 ml/uur van de hierboven bereide oplossing toe te dienen (dat wil zeggen, 18 mg per uur) onder adequaat medisch toezicht. Na drie uur wordt de infusiesnelheid teruggebracht tot 8 ml per uur.

Bereid nieuwe infuuszakken van 100 ml op dezelfde wijze als hierboven beschreven, om voortzetting van de infusie mogelijk te maken.

Indien infuuszakken met een afwijkend volume worden gebruikt, moeten deze volgens een evenredige berekening worden bereid.

Ter verkrijging van een nauwkeurige dosering wordt een gecontroleerd infuussysteem aanbevolen waarmee de stroomsnelheid in druppels per minuut kan worden afgeregeld. Een intraveneus microdruppelkamer geeft een geschikt bereik aan infusiesnelheden binnen de aanbevolen doseringsniveaus voor Tractocile.

Indien andere geneesmiddelen tegelijkertijd intraveneus moeten worden toegediend, dient de intraveneuze canule te worden gedeeld of dient de intraveneuze toediening via een andere injectieplaats te geschieden. Hierdoor kan de infusiesnelheid voortdurend onafhankelijk worden geregeld.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/99/124/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 januari 2000
Datum van de laatste hernieuwing: 20 januari 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN VOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING**CARTON****1. BENAMING VAN HET GENEESMIDDEL**

Tractocile 6,75 mg/ 0,9 ml oplossing voor injectie
atosiban

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon van 0,9 ml bevat 6,75 mg atosiban (als acetaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Mannitol, zoutzuur, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.
(6,75 mg/ 0,9 ml)
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Enkel voor intraveneus gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in een koelkast
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Na het aanbreken van de injectieflacon, dient de oplossing onmiddellijk gebruikt te worden

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/99/124/001

13. PARTIJNUMMER

Charge/LOT

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D-MATRIXCODE

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml injectievloeistof
atosiban
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge/LOT

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

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

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING OF, INDIEN DEZE ONTBREEKT, OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

1. BENAMING VAN HET GENEESMIDDEL

Tractocile 37,5 mg/ 5 ml concentraat voor oplossing voor infusie
Atosiban

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon van 5 ml bevat 37,5 mg atosiban.
Elke ml oplossing bevat 7,5 mg atosiban.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Mannitol, zoutzuur , water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
(7,5 mg/ml)
Geeft 0,75 mg/ml indien verdund zoals aangegeven.
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Enkel voor intraveneus gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in een koelkast
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
De verdunde oplossing dient binnen 24 uur gebruikt te worden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/99/124/002

13. PARTIJNUMMER

Charge/LOT

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D-MATRIXCODE

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Tractocile 37,5 mg/ 5 ml steriel concentraat
atosiban
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge/LOT

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml (7,5 mg/ml)

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml oplossing voor injectie Atosiban

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
 - Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, verloskundige of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Tractocile en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u Tractocile niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u Tractocile?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Tractocile?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Tractocile en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Tractocile bevat atosiban. Tractocile kan worden gebruikt om de voortijdige geboorte van uw baby te vertragen. Tractocile wordt gebruikt bij zwangere, volwassen vrouwen van week 24 tot week 33 van de zwangerschap.

Tractocile laat de weeën in uw baarmoeder (uterus) in sterkte afnemen. Het zorgt er ook voor dat u minder vaak weeën heeft. Dit komt doordat Tractocile het effect blokkeert van een natuurlijk hormoon in uw lichaam, “oxytocine” genaamd, dat samentrekkingen van uw baarmoeder (uterus) veroorzaakt.

2. Wanneer mag u Tractocile niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- Als u korter dan 24 weken zwanger bent.
- Als u langer dan 33 weken zwanger bent.
- Als uw vliezen zijn gebroken (voortijdig scheuren van uw vruchtvliezen) en u 30 weken of langer zwanger bent.
- Als uw ongeboren baby (foetus) een abnormale hartslag heeft.
- Als u bloedverlies heeft uit uw vagina en uw arts wil dat uw ongeboren baby direct wordt geboren.
- Als u een aandoening heeft die “ernstige pre-eclampsie” wordt genoemd en uw arts wil dat uw ongeboren baby direct wordt geboren. Bij ernstige pre-eclampsie heeft u een erg hoge bloeddruk, houdt u vocht vast en/of heeft u eiwit in uw urine.
- Als u een aandoening heeft die “eclampsie” wordt genoemd, die vergelijkbaar is met “ernstige pre-eclampsie”, maar waarbij ook stuip trekkingen (convulsies) optreden. Dit betekent dat uw ongeboren baby direct geboren moet worden.
- Als uw ongeboren baby overleden is.
- Als u (mogelijk) een infectie van uw baarmoeder (uterus) heeft.
- Als uw placenta over het geboortekanaal ligt.
- Als uw placenta los gaat laten van de wand van uw baarmoeder.
- Als u of uw ongeboren baby een andere aandoening heeft waarbij het gevaarlijk zou zijn om uw zwangerschap voort te zetten.
- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.

Gebruik Tractocile niet als een van de bovengenoemde punten op u van toepassing is. Als u daar niet zeker over bent, spreek dan met uw arts, verloskundige of apotheker voordat u Tractocile krijgt toegediend.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Raadpleeg uw arts, verloskundige of apotheker voordat u Tractocile krijgt toegediend:

- Als u denkt dat uw vliezen zijn gebroken (voortijdig scheuren van uw vruchtvliezen)
- Als u nier- of leverproblemen heeft.
- Als u 24-27 weken zwanger bent.
- Als u zwanger bent van meer dan één baby.
- Als u opnieuw weeën krijgt, kan behandeling met Tractocile nog maximaal drie keer herhaald worden.
- Als uw ongeboren baby klein is ten opzichte van de duur van uw zwangerschap.
- Na de geboorte van uw baby zal uw baarmoeder misschien minder goed kunnen samentrekken. Dit kan mogelijk bloedingen veroorzaken.
- Als u zwanger bent van een meerling en/of geneesmiddelen krijgt toegediend die de geboorte van uw baby kunnen uitstellen, zoals geneesmiddelen die gebruikt worden voor verhoogde bloeddruk. Dit kan namelijk het risico op het ontstaan van vochtophoping in de longen vergroten (stapeling van vloeistof in de longen).

Als een van de bovengenoemde punten op u van toepassing is (of als u daar niet zeker over bent), spreek dan met uw arts, verloskundige of apotheker voordat u Tractocile krijgt toegediend.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Tractocile is niet onderzocht bij zwangere vrouwen jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Tractocile nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, verloskundige of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger en geeft u borstvoeding aan een ander kind? Stop dan met het geven van borstvoeding zolang u met Tractocile wordt behandeld.

3. Hoe gebruikt u Tractocile?

U krijgt Tractocile toegediend in een ziekenhuis door een arts, verpleegkundige of verloskundige. Zij bepalen hoeveel u nodig heeft. Zij letten er ook op dat de oplossing helder is en geen deeltjes bevat.

Tractocile wordt in drie stadia in een ader (intraveneus) toegediend:

- De eerste injectie van 6,75 mg in 0,9 ml wordt langzaam (gedurende een minuut) in uw ader geïnjecteerd.
- Daarna wordt gedurende 3 uur een continue infusie (infuus) gegeven met een dosis van 18 mg per uur.
- Daarna wordt nog een continue infusie (infuus) gegeven met een dosis van 6 mg per uur gedurende maximaal 45 uur of totdat uw weeën zijn gestopt.

De totale duur van de behandeling mag niet langer zijn dan 48 uur.

U kunt verder met Tractocile worden behandeld als de weeën opnieuw beginnen. De behandeling met Tractocile kan nog maximaal drie maal herhaald worden.

Gedurende de behandeling met Tractocile kunnen uw weeën en de hartslag van uw ongeboren baby worden gemeten.

Het wordt aanbevolen om niet meer dan drie herhalingsbehandelingen te geven in een zwangerschap.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De bijwerkingen die bij de moeder optreden, zijn meestal licht van aard. Er zijn geen bijwerkingen bekend voor de ongeboren of pasgeboren baby.

Bij dit geneesmiddel kunnen de volgende bijwerkingen optreden:

Zeer vaak (treedt op bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Misselijkheid (nausea).

Vaak (treedt op bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Hoofdpijn.
- Duizeligheid.
- Opvliegers.
- Overgeven (braken).
- Versnelde hartslag.
- Lage bloeddruk. Duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd zijn o.a. tekenen die hierop wijzen.
- Een reactie op de plaats waar de injectie werd toegediend.
- Hoge bloedglucosespiegel.

Soms (treedt op bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Hoge temperatuur (koorts).
- Slecht slapen (slapeloosheid).
- Jeuk.
- Uitslag.

Zelden (treedt op bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- Na de geboorte van uw baby zal uw baarmoeder misschien minder goed kunnen samentrekken. Dit kan mogelijk bloedingen veroorzaken.
- Allergische reacties.

U kunt last krijgen van kortademigheid of vochtophoping in uw longen (stapeling van vloeistof in de longen), vooral als u zwanger bent van meer dan 1 baby en/of geneesmiddelen toegediend krijgt die de bevalling kunnen uitstellen, zoals geneesmiddelen die gebruikt worden voor verhoogde bloeddruk.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, verloskundige of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u Tractocile?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in een koelkast (2 °C – 8 °C).
- Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Na opening van de injectieflacon moet het product onmiddellijk worden gebruikt.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u vóór toediening merkt dat er deeltjes in zitten of verkleuring is opgetreden.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is atosiban.
- Iedere injectieflacon met Tractocile 6,75 mg/0,9 ml oplossing voor injectie bevat atosibanacetaat, overeenkomend met 6,75 mg atosiban in 0,9 ml.
- De andere bestanddelen zijn mannitol, zoutzuur en water voor injecties.

Hoe ziet Tractocile eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml oplossing voor injectie is een heldere, kleurloze oplossing zonder deeltjes. Een verpakking bevat een injectieflacon met 0,9 ml oplossing.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Ferring Pharmaceuticals A/S

Kay Fiskers Plads 11

2300 København S

Denemarken

Tel: +45 88 33 88 34

Fabrikant:

Ferring GmbH

Wittland 11

D-24109 Kiel

Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

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@fering.be

Česká republika

Ferring Pharmaceuticals CZ s.r.o.

Tel: +420 234 701 333

cz1-info@fering.com

Magyarország

Ferring Magyarország

Gyógyszerkereskedelmi Kft.

Tel: +36 1 236 3800

fering@fering.hu

Danmark

Ferring Lægemidler A/S

Tlf: +45 88 16 88 17

Malta

E.J. Busuttil Ltd.

Tel. +356 21447184

info@ejbusuttil.com

Deutschland

Ferring Arzneimittel GmbH

Tel: +49 431 5852 0

info-service@fering.de

Nederland

Ferring B.V.

Tel: +31 235680300

infoNL@fering.com

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
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

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

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 1 589 91 79
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
contact2@ferring.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of professionele zorgverleners:
(zie ook rubriek 3)

Gebruiksaanwijzing

Voordat Tractocile wordt gebruikt, moet de oplossing worden gecontroleerd op helderheid en op afwezigheid van deeltjes.

Tractocile wordt in drie achtereenvolgende stadia intraveneus toegediend:

- Een intraveneuze aanvangsinjectie van 6,75 mg in 0,9 ml, die langzaam (gedurende een minuut) wordt toegediend in een ader.
- Een 3 uur durende continue infusie met een snelheid van 24 ml per uur.
- Een continue infusie met een snelheid van 8 ml per uur, maximaal 45 uur durend of totdat de baarmoedercontracties zijn gestopt.

De totale duur van de behandeling mag niet langer zijn dan 48 uur. Tractocile kan worden gebruikt voor meerdere behandelingscycli, mochten de contracties zich opnieuw voordoen. Het wordt aanbevolen om niet meer dan drie herhalingsbehandelingen te geven in een zwangerschap.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Tractocile 37,5 mg/5 ml concentraat voor oplossing voor infusie Atosiban

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
 - Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, verloskundige of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Tractocile en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u Tractocile niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u Tractocile?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Tractocile?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Tractocile en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Tractocile bevat atosiban. Tractocile kan worden gebruikt om de voortijdige geboorte van uw baby te vertragen. Tractocile wordt gebruikt bij zwangere, volwassen vrouwen van week 24 tot week 33 van de zwangerschap.

Tractocile laat de weeën in uw baarmoeder (uterus) in sterkte afnemen. Het zorgt er ook voor dat u minder vaak weeën heeft. Dit komt doordat Tractocile het effect blokkeert van een natuurlijk hormoon in uw lichaam, “oxytocine” genaamd, dat samentrekkingen van uw baarmoeder (uterus) veroorzaakt.

2. Wanneer mag u Tractocile niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- Als u korter dan 24 weken zwanger bent.
- Als u langer dan 33 weken zwanger bent.
- Als uw vliezen zijn gebroken (voortijdig scheuren van uw vruchtvliezen) en u 30 weken of langer zwanger bent.
- Als uw ongeboren baby (foetus) een abnormale hartslag heeft.
- Als u bloedverlies heeft uit uw vagina en uw arts wil dat uw ongeboren baby direct wordt geboren.
- Als u een aandoening heeft die “ernstige pre-eclampsie” wordt genoemd en uw arts wil dat uw ongeboren baby direct wordt geboren. Bij ernstige pre-eclampsie heeft u een erg hoge bloeddruk, houdt u vocht vast en/of heeft u eiwit in uw urine.
- Als u een aandoening heeft die “eclampsie” wordt genoemd, die vergelijkbaar is met “ernstige pre-eclampsie”, maar waarbij ook stuip trekkingen (convulsies) optreden. Dit betekent dat uw ongeboren baby direct geboren moet worden.
- Als uw ongeboren baby overleden is.
- Als u (mogelijk) een infectie van uw baarmoeder (uterus) heeft.
- Als uw placenta over het geboortekanaal ligt.
- Als uw placenta los gaat laten van de wand van uw baarmoeder.
- Als u of uw ongeboren baby een andere aandoening heeft waarbij het gevaarlijk zou zijn om uw zwangerschap voort te zetten.
- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.

Gebruik Tractocile niet als een van de bovengenoemde punten op u van toepassing is. Als u daar niet zeker over bent, spreek dan met uw arts, verloskundige of apotheker voordat u Tractocile krijgt toegediend.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?:

Raadpleeg uw arts, verloskundige of apotheker voordat u Tractocile krijgt toegediend:

- Als u denkt dat uw vliezen zijn gebroken (voortijdig scheuren van uw vruchtvliezen)
- Als u nier- of leverproblemen heeft.
- Als u 24-27 weken zwanger bent.
- Als u zwanger bent van meer dan één baby.
- Als u opnieuw weeën krijgt, kan behandeling met Tractocile nog maximaal drie keer herhaald worden.
- Als uw ongeboren baby klein is ten opzichte van de duur van uw zwangerschap.
- Na de geboorte van uw baby zal uw baarmoeder misschien minder goed kunnen samentrekken. Dit kan mogelijk bloedingen veroorzaken.
- Als u zwanger bent van een meerling en/of geneesmiddelen krijgt toegediend die de geboorte van uw baby kunnen uitstellen, zoals geneesmiddelen voor verhoogde bloeddruk. Dit kan namelijk het risico op het ontstaan van vochtophoping in de longen vergroten (stapeling van vloeistof in de longen).

Als een van de bovengenoemde punten op u van toepassing is (of als u daar niet zeker over bent), spreek dan met uw arts, verloskundige of apotheker voordat u Tractocile krijgt toegediend.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Tractocile is niet onderzocht bij zwangere vrouwen jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Tractocile nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, verloskundige of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger en geeft u borstvoeding aan een ander kind? Stop dan met het geven van borstvoeding zolang u met Tractocile wordt behandeld.

3. Hoe gebruikt u Tractocile?

U krijgt Tractocile toegediend in een ziekenhuis door een arts, verpleegkundige of verloskundige. Zij bepalen hoeveel u nodig heeft. Zij letten er ook op dat de oplossing helder is en geen deeltjes bevat.

Tractocile wordt in drie stadia in een ader (intraveneus) toegediend:

- De eerste injectie van 6,75 mg in 0,9 ml wordt langzaam (gedurende een minuut) in uw ader geïnjecteerd.
- Daarna wordt gedurende 3 uur een continue infusie (infuus) gegeven met een dosis van 18 mg per uur.
- Daarna wordt nog een continue infusie (infuus) gegeven met een dosis van 6 mg per uur gedurende maximaal 45 uur of totdat uw weeën zijn gestopt.

De totale duur van de behandeling mag niet langer zijn dan 48 uur.

U kunt verder met Tractocile worden behandeld als de weeën opnieuw beginnen. De behandeling met Tractocile kan nog maximaal drie maal herhaald worden.

Gedurende de behandeling met Tractocile kunnen uw weeën en de hartslag van uw ongeboren baby worden gemeten.

Het wordt aanbevolen om niet meer dan drie herhalingsbehandelingen te geven in een zwangerschap.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De bijwerkingen die bij de moeder optreden, zijn meestal licht van aard. Er zijn geen bijwerkingen bekend voor de ongeboren of pasgeboren baby.

Bij dit geneesmiddel kunnen de volgende bijwerkingen optreden:

Zeer vaak (treedt op bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Misselijkheid (nausea).

Vaak (treedt op bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Hoofdpijn.
- Duizeligheid.
- Opvliegers.
- Overgeven (braken).
- Versnelde hartslag.
- Lage bloeddruk. Duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd zijn o.a. tekenen die hierop wijzen.
- Een reactie op de plaats waar de injectie werd toegediend.
- Hoge bloedglucosespiegel.

Soms (treedt op bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Hoge temperatuur (koorts).
- Slecht slapen (slapeloosheid).
- Jeuk.
- Uitslag.

Zelden (treedt op bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- Na de geboorte van uw baby zal uw baarmoeder misschien minder goed kunnen samentrekken. Dit kan mogelijk bloedingen veroorzaken.
- Allergische reacties.

U kunt last krijgen van kortademigheid of vochtophoping in uw longen (stapeling van vloeistof in de longen), vooral als u zwanger bent van meer dan 1 baby en/of geneesmiddelen toegediend krijgt om de bevalling uit te stellen, zoals geneesmiddelen die gebruikt worden voor verhoogde bloeddruk.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, verloskundige of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u Tractocile?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in een koelkast (2 °C – 8 °C).
- Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Verdunningen voor intraveneuze toediening moeten binnen 24 uur na bereiding worden gebruikt
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u vóór toediening merkt dat er deeltjes inzitten of verkleuring is opgetreden.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is atosiban.
- Iedere injectieflacon met Tractocile 37,5 mg/5 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat atosibanacetaat, overeenkomend met 37,5 mg atosiban in 5 ml.
- De andere bestanddelen zijn mannitol, zoutzuur en water voor injecties.

Hoe ziet Tractocile er uit en hoeveel zit er in een verpakking?

Tractocile 37,5 mg/5 ml concentraat voor oplossing voor infusie is een heldere, kleurloze oplossing zonder deeltjes. Een verpakking bevat een injectieflacon met 5 ml oplossing.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Ferring Pharmaceuticals A/S

Kay Fiskers Plads 11

2300 København S

Denemarken

Tel: +45 88 33 88 34

Fabrikant:

Ferring GmbH

Wittland 11

D_24109 Kiel

Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

Ferring N.V.

Tel/Tél: +32 53 72 92 00

ferringnvs@ferring.be

Lietuva

CentralPharma Communication UAB

Tel: +370 5 243 0444

centralpharma@centralpharma.lt

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: +420 234 701 333

cz1-info@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

info@ejbusuttil.com

Deutschland

Ferring Arzneimittel GmbH

Tel: +49 431 5852 0

info-service@ferring.de

Nederland

Ferring B.V.

Tel: +31 235680300

infoNL@ferring.com

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
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

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

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 1 589 91 79
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
contact2@ferring.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of professionele zorgverleners:
(zie ook rubriek 3)

Gebruiksaanwijzing

Voordat Tractocile wordt gebruikt, moet de oplossing worden gecontroleerd op helderheid en op afwezigheid van deeltjes.

Tractocile wordt in drie achtereenvolgende stadia intraveneus toegediend:

- Een intraveneuze aanvangsinjectie van 6,75 mg in 0,9 ml, die langzaam (gedurende een minuut) wordt toegediend in een ader.
- Een 3 uur durende continue infusie met een snelheid van 24 ml per uur.
- Een continue infusie met een snelheid van 8 ml per uur, maximaal 45 uur durend of totdat de baarmoedercontracties zijn gestopt.

De totale duur van de behandeling mag niet langer zijn dan 48 uur. Tractocile kan worden gebruikt voor meerdere behandelingscycli, mochten de contracties zich opnieuw voordoen. Het wordt aanbevolen om niet meer dan drie herhalingsbehandelingen te geven in een zwangerschap.

Bereiding van de intraveneuze infusie

Het intraveneuze infuus wordt bereid door verdunning van Tractocile 37,5 mg/5 ml, concentraat voor oplossing voor infusie in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, Ringer-lactaatoplossing of 5% (g/v) glucoseoplossing. Dit wordt gedaan door uit een infuuszak met een inhoud van 100 ml 10 ml oplossing te verwijderen en te vervangen door 10 ml Tractocile 37,5 mg/5 ml concentraat voor oplossing voor infusie uit twee injectieflacons van 5 ml, zodat een concentratie wordt verkregen van 75 mg atosiban in 100 ml. Indien infuuszakken met een afwijkend volume worden gebruikt, moeten deze volgens een evenredige berekening worden bereid.

Tractocile mag in de infuuszak niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.