

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 0,9 ml di soluzione contiene 6,75 mg di atosiban (sotto forma di acetato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

Soluzione chiara, incolore, senza particelle.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tractocile è indicato per ritardare la nascita prematura imminente in pazienti adulte in stato di gravidanza con:

- contrazioni uterine regolari della durata minima di 30 secondi ad una frequenza di ≥ 4 ogni 30 minuti
- dilatazione cervicale da 1 a 3 cm (0-3 per nullipare) e scomparsa del collo uterino di $\geq 50\%$
- età gestazionale da 24 a 33 settimane complete
- frequenza cardiaca normale del feto

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il trattamento con Tractocile deve essere iniziato e continuato da un medico specialista nel trattamento del travaglio pre-termine.

Tractocile viene somministrato per via endovenosa in tre fasi successive: una dose iniziale somministrata in bolo (6,75 mg), preparata con Tractocile 6,75 mg/0,9 ml soluzione iniettabile, seguita immediatamente da infusione continua di una dose elevata (infusione di carico 300 microgrammi/min) di Tractocile 37,5 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa per tre ore e successivamente da una dose minore di Tractocile 37,5 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa (infusione successiva 100 microgrammi/min) per un periodo massimo di 45 ore. La durata del trattamento non deve superare le 48 ore. La dose totale somministrata durante un ciclo completo di terapia a base di Tractocile non deve, di norma, superare i 330,75 mg di atosiban.

La terapia endovenosa mediante l'iniezione del bolo iniziale deve essere iniziata il più presto possibile, non appena effettuata la diagnosi di travaglio pre-termine. Una volta effettuata la somministrazione in bolo, procedere con l'infusione (vedere Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Tractocile 37,5 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa). Nel caso di persistenza delle contrazioni uterine nel corso del trattamento con Tractocile, si deve prendere in considerazione una terapia alternativa.

Nella seguente tabella viene indicata la posologia completa dell'iniezione in bolo seguita dall'infusione:

Fase	Sequenza Posologica	Velocità di infusione	Dose di Atosiban
1	0,9 ml in bolo endovenoso lento	Non applicabile	6,75 mg
2	Iniezione della durata di 1 minuto		
3	Infusione di carico della durata di 3 ore per via endovenosa	24 ml/ora (300 µg/min)	54 mg
	infusione successiva per via endovenosa fino a 45 ore	8 ml/ora (100 µg/min)	fino a 270 mg

Trattamento successivo

Nel caso in cui si rendesse necessario un trattamento successivo con atosiban, si deve iniziare ancora con una somministrazione in bolo di Tractocile 6,75 mg/0,9 ml, soluzione iniettabile, seguita da un'infusione con Tractocile 37,5 mg/5 ml, concentrato per soluzione per infusione endovenosa.

Pazienti con insufficienza renale o epatica

Non vi è esperienza relativa al trattamento con atosiban di pazienti con funzionalità epatica o renale compromessa. In caso di insufficienza renale non è necessario un aggiustamento del dosaggio, dato che solo una piccola quantità di atosiban è escreta nelle urine. In pazienti con funzionalità epatica compromessa, atosiban deve essere usato con cautela.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Tractocile in donne in stato di gravidanza di età inferiore a 18 anni non è stata stabilita.

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Tractocile non deve essere somministrato nelle seguenti condizioni:

- Età gestazionale inferiore alle 24 o superiore alle 33 settimane complete
- Rottura prematura delle membrane oltre 30 settimane di gestazione
- Anomalie della frequenza cardiaca del feto
- Emorragia uterina pre-parto che richieda parto immediato
- Eclampsia e grave pre-eclampsia che richiedano il parto
- Morte intrauterina del feto
- Sospetta infezione intrauterina
- Placenta previa
- Abruptio placenta
- Qualsiasi altra condizione della madre o del feto nella quale la continuazione della gravidanza risulti pericolosa
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Quando atosiban viene usato in pazienti per le quali non si può escludere la possibilità di rottura prematura delle membrane, occorre valutare i benefici derivanti da un parto ritardato e l'eventuale rischio derivante dalla corionamnionite.

Non vi è esperienza relativa al trattamento con atosiban in pazienti con funzionalità epatica o renale compromessa. In caso di insufficienza renale non è necessario un aggiustamento del dosaggio, dato che solo una piccola quantità di atosiban è escreta nelle urine. In pazienti con funzionalità epatica compromessa, atosiban deve essere usato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Vi è solo una esperienza clinica limitata riguardante l'uso di atosiban in gravidanze multiple o nel gruppo di età gestazionale compresa tra la 24^a e la 27^a settimana, a causa di un esiguo numero di pazienti sottoposte a trattamento. Il beneficio di atosiban in tali sottogruppi è pertanto incerto.

E' possibile effettuare un trattamento successivo con Tractocile, ma l'esperienza clinica per i trattamenti successivi multipli è limitata a un massimo di 3 ulteriori cicli di trattamento (vedere paragrafo 4.2).

In caso di ritardo nella crescita intrauterina, la decisione di continuare o iniziare nuovamente la somministrazione di Tractocile dipende dalla determinazione della maturità del feto.

Si deve procedere al monitoraggio delle contrazioni uterine e della frequenza cardiaca fetale durante la somministrazione di atosiban e nel caso sopraggiungano contrazioni uterine persistenti.

Atosiban, quale antagonista dell'ossitocina, potrebbe in teoria dar luogo a rilassamento uterino e a perdite di sangue nella fase di postparto; pertanto la perdita di sangue dopo il parto deve essere monitorata.

Tuttavia, durante gli studi clinici non sono state riscontrate contrazioni uterine postparto inadeguate.

Gravidanze multiple e medicinali ad azione tocolitica quali i bloccanti dei canali del calcio e i betamimetici sono notoriamente associati all'aumento del rischio di edema polmonare. Pertanto, atosiban deve essere usato con cautela in caso di gravidanze multiple e/o somministrazione concomitante di altri medicinali ad azione tocolitica (vedere paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

E' poco probabile che atosiban sia coinvolto nelle interazioni tra farmaci mediate dal citocromo P450 poiché studi *in vitro* hanno dimostrato che atosiban non rappresenta un substrato per il sistema del citocromo P450 e non inibisce il sistema enzimatico del citocromo P450 deputato al metabolismo dei farmaci.

Sono stati effettuati studi di interazione con labetalolo e betametasona in donne volontarie sane. Non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti tra atosiban e betametasona o labetalolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Atosiban deve essere usato solo quando il travaglio pre-termine è stato diagnosticato tra le settimane complete di gestazione 24 e 33. Se durante la gravidanza la donna sta già allattando per un precedente parto, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Tractocile, poiché il rilascio di ossitocina durante l'allattamento può aumentare la contrattilità uterina e con ciò contrastare l'effetto della terapia tocolitica.

In studi clinici con atosiban non sono stati evidenziati effetti sull'allattamento. Modeste quantità di atosiban passano dal plasma al latte materno delle donne che allattano.

I risultati degli studi di embrio-feto tossicità non hanno evidenziato effetti tossici di atosiban. Non sono stati condotti studi riferiti alla capacità riproduttiva e ai primi stadi dello sviluppo embrionale (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Nel corso degli studi clinici, sono state osservate nella madre possibili reazioni avverse correlabili all'impiego di atosiban. In totale, nel 48% delle pazienti trattate con atosiban sono state riscontrate reazioni avverse durante gli studi clinici. Le reazioni avverse osservate sono risultate generalmente lievi. La reazione avversa più comunemente riportata nella madre è la nausea (14%).

Nel neonato, gli studi clinici non hanno rivelato alcuna reazione avversa specifica dovuta ad atosiban. Le reazioni avverse nell'infante rientravano in un intervallo di variazione normale ed erano paragonabili per incidenza a quelle riscontrate nel gruppo trattato con placebo e con beta-mimetici.

La frequenza delle reazioni avverse sotto riportate è definita secondo la seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC)	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni allergiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperglicemia		
Disturbi psichiatrici			Insomnia	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, Capogiri		
Patologie cardiache		Tachicardia		
Patologie vascolari		Ipotensione, Vampate		
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Prurito, Eruzione cutanea	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Emorragia uterina, atonia uterina
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazione al sito di iniezione	Febbre	

Esperienza dopo la commercializzazione

Eventi respiratori quali dispnea e edema polmonare, particolarmente in associazione alla co-somministrazione di altri medicinali ad azione tocolitica quali calcio antagonisti e beta-mimetici e/o in donne con gravidanze multiple, sono stati riportati dopo la commercializzazione.

Segnalazione di reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione:

Agenzia Italiana del Farmaco

Sito web:

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riscontrati alcuni casi di sovradosaggio di atosiban, verificatisi senza segni o sintomi specifici. Non sono noti trattamenti specifici in caso di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri ginecologici, codice ATC: G02CX01

Tractocile contiene atosiban (INN), un peptide sintetico ([Mpa¹,D-Tyr(Et)²,Thr⁴,Orn⁸]-ossitocina) antagonista competitivo dell'ossitocina umana a livello dei recettori. I risultati degli studi condotti nei ratti e nelle cavie, dimostrano che atosiban si lega ai recettori dell'ossitocina per ridurre la frequenza delle contrazioni e il tono della muscolatura uterina, determinando una soppressione delle contrazioni uterine. E' stata inoltre riscontrata la capacità di atosiban di legarsi al recettore della vasopressina, inibendo quindi l'effetto della vasopressina stessa. Negli animali, atosiban non ha evidenziato effetti cardiovascolari.

Nel travaglio pre-termine umano, atosiban, alle dosi raccomandate, antagonizza le contrazioni uterine e induce uno stato di quiescenza uterina. L'effetto di rilassamento dell'utero si instaura rapidamente dopo somministrazione di atosiban e le contrazioni uterine risultano significativamente ridotte entro 10 minuti per raggiungere poi una quiescenza uterina stabile (≤ 4 contrazioni/ora) per 12 ore.

Studi clinici di fase III (studi CAP-001) sono stati effettuati in 742 donne cui era stato diagnosticato un travaglio pre-termine tra la 23^a-33^a settimana di gestazione; le pazienti sono state randomizzate a ricevere atosiban (secondo lo schema posologico indicato) o un β -agonista (alla dose titolata).

Endpoint principale: l'endpoint principale per la valutazione dell'efficacia del medicinale era la percentuale delle pazienti che entro i primi 7 giorni dall'inizio del trattamento non aveva partorito e non aveva richiesto un trattamento con tocolitici alternativi. I dati mostrano che il 59,6% (n=201) ed il 47,7% (n= 163) delle pazienti trattate rispettivamente con atosiban e con un β -agonista (p=0,0004), risultavano, entro i 7 giorni dall'inizio del trattamento, non aver partorito e non aver richiesto un trattamento con tocolitici alternativi. La maggior parte degli insuccessi del trattamento registrati negli studi CAP-001 erano dovuti a una bassa tollerabilità. Gli insuccessi del trattamento dovuti a insufficiente efficacia erano significativamente (p=0,0003) più frequenti nelle pazienti trattate con atosiban (n=48, 14,2%) che nelle pazienti trattate con β -agonisti (n=20, 5,8%).

Negli studi CAP-001 la probabilità di non partorire e di non richiedere tocolitici alternativi entro 7 giorni dall'inizio del trattamento era simile nelle pazienti trattate, durante la 24^a-28^a settimana di gestazione, con atosiban e con beta-mimetici. Tuttavia, questi risultati si basano su un campione molto piccolo (n=129 pazienti).

Endpoints secondari: i parametri secondari di efficacia includevano la percentuale di pazienti che entro 48 ore dall'inizio del trattamento non aveva partorito. Relativamente a questo parametro non si è riscontrata alcuna differenza tra il gruppo trattato con atosiban e quello trattato con beta-mimetici.

L'età gestazionale media (DS) al parto era simile nei 2 gruppi: 35,6 (3,9) e 35,3 (4,2) settimane rispettivamente per i gruppi trattati con atosiban e con un β -agonista (p=0,37). I ricoveri nel reparto di Cura Intensiva Neonatale (CIN) erano simili per entrambi i gruppi sottoposti a trattamento (il 30% circa), così come i dati sul periodo di degenza e quelli sulla terapia di ventilazione. Il peso medio (DS) alla nascita era di 2491 (813) grammi nel gruppo trattato con atosiban e di 2461 (831) grammi nel gruppo trattato con un β -agonista (p=0,58).

Apparentemente non si riscontravano differenze nell'esito fetale e materno tra il gruppo trattato con atosiban e quello trattato con β -agonisti, ma gli studi clinici non sono stati sufficientemente ampi da escludere una possibile differenza.

Delle 361 donne sottoposte a trattamento con atosiban nel corso degli studi di fase III, 73 hanno ricevuto almeno un trattamento successivo, 8 hanno ricevuto almeno 2 trattamenti successivi e 2 hanno ricevuto 3 trattamenti successivi (vedere paragrafo 4.4).

Poiché la sicurezza e l'efficacia di atosiban in donne con età gestazionale inferiore alle 24 settimane complete non è stata stabilita in studi clinici controllati randomizzati, il trattamento con atosiban in questo gruppo di pazienti non è raccomandato (vedere paragrafo 4.3).

In uno studio controllato contro placebo il numero di morti fetali/infantili è stato 5/295 (1,7%) nel gruppo trattato con placebo e 15/288 (5,2%) nel gruppo trattato con atosiban, di cui due sono avvenute a cinque e otto mesi di età. Undici delle 15 morti verificatesi nel gruppo atosiban sono riferite a gravidanze con età gestazionale tra la 20^a e la 24^a settimana, sebbene in questo sottogruppo la distribuzione delle donne non era omogenea (19 donne nel gruppo atosiban e 4 nel gruppo placebo). In donne di età gestazionale superiore a 24 settimane non si è avuta differenza nel tasso di mortalità (1,7% nel gruppo placebo e 1,5% nel gruppo atosiban).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le concentrazioni plasmatiche allo steady state, valutate mediante infusione di atosiban (da 10 a 300 microgrammi/min per un periodo di 12 ore) in soggetti sani e non in stato di gravidanza, aumentano proporzionalmente alla dose.

La clearance, il volume di distribuzione e l'emivita sono risultati essere indipendenti dalla dose.

Nelle donne in stato di gravidanza con travaglio pre-termine che ricevono atosiban per infusione (300 microgrammi/min per 6-12 ore) le concentrazioni plasmatiche allo steady state sono raggiunte entro un'ora dall'inizio dell'infusione (valore medio 442 ± 73 ng/ml, con range da 298 a 533 ng/ml).

Al termine dell'infusione, la concentrazione plasmatica si riduce rapidamente con un'emivita iniziale (t_{α}) e finale (t_{β}) rispettivamente di $0,21 \pm 0,01$ e $1,7 \pm 0,3$ ore. Il valore medio della clearance è di $41,8 \pm 8,2$ litri/h. Il valore medio del volume di distribuzione è di $18,3 \pm 6,8$ litri.

Nelle donne in stato di gravidanza atosiban si lega per il 46-48% alle proteine plasmatiche. Non è noto se la frazione libera nel compartimento materno differisce in modo sostanziale da quello fetale. Atosiban non si distribuisce nei globuli rossi.

Atosiban passa la barriera placentare. A seguito di infusione di 300 microgrammi/min in donne sane con gravidanza a termine, il rapporto delle concentrazioni feto/madre di atosiban è di 0,12.

Nel plasma e nell'urina di soggetti umani sono stati identificati due metaboliti. Il rapporto fra le concentrazioni plasmatiche del metabolita principale M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH₂⁹)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-ossitocina) e di atosiban è di 1,4 e 2,8 rispettivamente alla seconda ora e alla fine dell'infusione.

Non è noto se M1 si accumuli nei tessuti. La presenza di atosiban è stata riscontrata nelle urine soltanto in quantità esigue e la sua concentrazione urinaria è inferiore di circa 50 volte rispetto a quella di M1. Non è nota la percentuale di atosiban eliminata nelle feci. Il metabolita principale M1 è circa 10 volte meno potente di atosiban nell'inibire *in vitro* le contrazioni uterine indotte da ossitocina. Il metabolita M1 viene escreto nel latte (vedere paragrafo 4.6).

Non vi è esperienza relativa al trattamento con atosiban in pazienti con funzionalità epatica o renale compromessa. In caso di insufficienza renale non è previsto un aggiustamento del dosaggio, dato che solo una piccola quantità di atosiban è escreta nelle urine. In pazienti con funzionalità epatica compromessa, atosiban deve essere usato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

E' poco probabile che atosiban inibisca le isoforme del citocromo P450 epatico nell'uomo (vedere paragrafo 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità, condotti nei ratti e nei cani, somministrando per via endovenosa per 2 settimane dosi circa 10 volte maggiori della dose terapeutica nell'uomo e per 3 mesi, dosi fino a 20 mg/kg/die per via s.c., non hanno evidenziato effetti tossici sistemici. La dose maggiore di atosiban, somministrata per via sottocutanea, che non determinava alcuna reazione avversa sistemica, era circa 2 volte maggiore della dose terapeutica impiegata nell'uomo.

Non sono stati condotti studi riferiti alla capacità riproduttiva e ai primi stadi dello sviluppo embrionale. Gli studi di tossicità sulla capacità riproduttiva con somministrazioni a partire dallo stadio di impianto embrionario fino alle ultime fasi della gravidanza non hanno evidenziato alcun effetto né sulle madri né sui feti. I feti di ratto venivano esposti a una dose circa 4 volte superiore a quella a cui venivano esposti i feti umani durante l'infusione endovenosa nelle donne gravide. Studi condotti negli animali hanno evidenziato inibizione della lattazione derivante, come previsto, dall'inibizione dell'azione dell'ossitocina.

Atosiban non ha evidenziato né effetti oncogenici né mutagenici nei test effettuati sia *in vitro* sia *in vivo*.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Acido cloridrico 1M
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

Una volta aperto il flaconcino, il medicinale deve essere usato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.
Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Un flaconcino contiene 0,9 ml di soluzione iniettabile, corrispondente a 6,75 mg di atosiban.
Flaconcino in vetro trasparente, borosilicato (tipo I) sigillato con tappo grigio in gomma bromobutilica siliconizzata di tipo I e con tappo a ghiera metallica in polipropilene e alluminio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione, i flaconcini devono essere controllati visivamente per individuare l'eventuale presenza di particelle e cambiamento di colore.

Preparazione dell'iniezione endovenosa iniziale:
prelevare 0,9 ml da un flaconcino, etichettato 0,9 ml, di Tractocile 6,75 mg/0,9 ml soluzione iniettabile e somministrare la dose come bolo endovenoso lento per un minuto, sotto stretto controllo medico in reparto d'ostetricia. Tractocile 6,75 mg/0,9 ml, soluzione iniettabile, deve essere utilizzato immediatamente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/124/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Gennaio 2000
Data del rinnovo più recente: 20 Gennaio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tractocile 37,5 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 5 ml di soluzione contiene 37,5 mg di atosiban (sotto forma di acetato).
Ogni ml di soluzione contiene 7,5 mg di atosiban.

Dopo diluizione, la concentrazione di atosiban è di 0,75 mg/ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione endovenosa (concentrato sterile).
Soluzione chiara, incolore, senza particelle.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tractocile è indicato per ritardare la nascita prematura imminente in pazienti adulte in stato di gravidanza con:

- contrazioni uterine regolari della durata minima di 30 secondi ad una frequenza di ≥ 4 ogni 30 minuti
- dilatazione cervicale da 1 a 3 cm (0-3 per nullipare) e scomparsa del collo uterino di $\geq 50\%$
- età gestazionale da 24 a 33 settimane complete
- frequenza cardiaca normale del feto

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il trattamento con Tractocile deve essere iniziato e continuato da un medico specialista nel trattamento del travaglio pre-termine.

Tractocile viene somministrato per via endovenosa in tre fasi successive: una dose iniziale somministrata in bolo (6,75 mg), preparata con Tractocile 6,75 mg/0,9 ml soluzione iniettabile, seguita immediatamente da infusione continua di una dose elevata (infusione di carico 300 microgrammi/min) di Tractocile 37,5 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa per tre ore, e successivamente da una dose minore di Tractocile 37,5 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa (infusione successiva 100 microgrammi/min) per un periodo massimo di 45 ore. La durata del trattamento non deve superare le 48 ore. La dose totale somministrata durante un ciclo completo di terapia a base di Tractocile non deve di norma superare i 330,75 mg di atosiban.

La terapia endovenosa mediante l'iniezione del bolo iniziale di Tractocile 6,75 mg/0,9 ml soluzione iniettabile (vedere il relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto), deve essere iniziata il più presto possibile non appena effettuata la diagnosi di travaglio pre-termine. Una volta effettuata la somministrazione in bolo, procedere con l'infusione. Nel caso di persistenza delle contrazioni uterine nel corso del trattamento con Tractocile, si deve prendere in considerazione una terapia alternativa.

Nella seguente tabella viene indicata la posologia completa dell'iniezione in bolo seguita dall'infusione:

Fase	Sequenza Posologica	Velocità di infusione	Dose di Atosiban
1	0,9 ml in bolo endovenoso lento Iniezione della durata di un minuto	Non applicabile	6,75 mg
2	Infusione di carico della durata di 3 ore per via endovenosa	24 ml/ora (300 µg/min)	54 mg
3	infusione successiva per via endovenosa fino a 45 ore	8 ml/ora (100 µg/min)	fino a 270 mg

Trattamento successivo

Nel caso in cui si rendesse necessario un trattamento successivo con atosiban, si deve iniziare ancora con una somministrazione in bolo di Tractocile 6,75 mg/0,9 ml soluzione iniettabile, seguita da un'infusione con Tractocile 37,5 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa.

Pazienti con insufficienza renale o epatica

Non vi è esperienza relativa al trattamento con atosiban di pazienti con funzionalità epatica o renale compromessa. In caso di insufficienza renale non è necessario un aggiustamento del dosaggio, dato che solo una piccola quantità di atosiban è escreta nelle urine. In pazienti con funzionalità epatica compromessa, atosiban deve essere usato con cautela.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Tractocile in donne in stato di gravidanza di età inferiore a 18 anni non è stata stabilita.

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Tractocile non deve essere somministrato nelle seguenti condizioni:

- Età gestazionale inferiore alle 24 o superiore alle 33 settimane complete
- Rottura prematura delle membrane oltre 30 settimane di gestazione
- Anomalie della frequenza cardiaca del feto
- Emorragia uterina pre-parto che richieda parto immediato
- Eclampsia e grave pre-eclampsia che richiedano il parto
- Morte intrauterina del feto
- Sospetta infezione intrauterina
- Placenta previa
- Abruptio placenta
- Qualsiasi altra condizione della madre o del feto nella quale la continuazione della gravidanza risulti pericolosa
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1..

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Quando atosiban viene usato in pazienti per le quali non si può escludere la possibilità di rottura prematura delle membrane, occorre valutare i benefici derivanti da un parto ritardato e l' eventuale rischio derivante dalla corionamnionite.

Non vi è esperienza relativa al trattamento con atosiban in pazienti con funzionalità epatica o renale compromessa. In caso di insufficienza renale non è necessario un aggiustamento del dosaggio, dato che solo una piccola quantità di atosiban è escreta nelle urine. In pazienti con funzionalità epatica compromessa, atosiban deve essere usato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Vi è solo una esperienza clinica limitata riguardante l'uso di atosiban in gravidanze multiple o nel gruppo di età gestazionale compresa tra la 24^a e la 27^a settimana, a causa di un esiguo numero di pazienti sottoposte a trattamento. Il beneficio di atosiban in tali sottogruppi è pertanto incerto.

E' possibile effettuare un trattamento successivo con Tractocile, ma l'esperienza clinica per i trattamenti successivi multipli è limitata a un massimo di 3 ulteriori cicli di trattamento (vedere paragrafo 4.2).

In caso di ritardo nella crescita intrauterina, la decisione di continuare o iniziare nuovamente la somministrazione di Tractocile dipende dalla determinazione della maturità del feto.

Si deve procedere al monitoraggio delle contrazioni uterine e della frequenza cardiaca fetale durante la somministrazione di atosiban e nel caso sopraggiungano contrazioni uterine persistenti.

Atosiban, quale antagonista dell'ossitocina, potrebbe in teoria dar luogo a rilassamento uterino e a perdite di sangue nella fase di postparto; pertanto la perdita di sangue dopo il parto deve essere monitorata.

Tuttavia, durante gli studi clinici, non sono state riscontrate contrazioni uterine postparto inadeguate .

Gravidanze multiple e medicinali ad azione tocolitica quali i bloccanti dei canali del calcio e i betamimetici sono notoriamente associati all'aumento del rischio di edema polmonare. Pertanto, atosiban deve essere usato con cautela in caso di gravidanze multiple e/o somministrazione concomitante di altri medicinali ad azione tocolitica (vedere paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

E' poco probabile che atosiban sia coinvolto nelle interazioni tra farmaci mediate dal citocromo P450 poiché studi *in vitro* hanno dimostrato che atosiban non rappresenta un substrato per il sistema del citocromo P450 e non inibisce il sistema enzimatico del citocromo P450 deputato al metabolismo dei farmaci.

Sono stati effettuati studi di interazione con labetalolo e betametasona in donne volontarie sane. Non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti tra atosiban e betametasona o labetalolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Atosiban deve essere usato solo quando il travaglio pre-termine è stato diagnosticato tra le settimane complete di gestazione 24 e 33 . Se durante la gravidanza la donna sta già allattando per un precedente parto, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Tractocile, poiché il rilascio di ossitocina durante l'allattamento può aumentare la contrattilità uterina e con ciò contrastare l'effetto della terapia tocolitica.

In studi clinici con atosiban non sono stati evidenziati effetti sull'allattamento. Modeste quantità di atosiban passano dal plasma al latte materno delle donne che allattano.

I risultati degli studi di embrio-feto tossicità non hanno evidenziato effetti tossici di atosiban. Non sono stati condotti studi riferiti alla capacità riproduttiva e ai primi stadi dello sviluppo embrionale (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Nel corso degli studi clinici, sono state osservate nella madre possibili reazioni avverse correlabili all'impiego di atosiban. In totale, nel 48% delle pazienti trattate con atosiban sono state riscontrate

reazioni avverse durante gli studi clinici. Le reazioni avverse osservate sono risultate generalmente lievi. La reazione avversa più comunemente riportata nella madre è la nausea (14%).

Nel neonato, gli studi clinici non hanno rivelato alcuna reazione avversa specifica dovuta ad atosiban. Le reazioni avverse nell'infante rientravano in un intervallo di variazione normale ed erano paragonabili per incidenza a quelle riscontrate nel gruppo trattato con placebo e con beta-mimetici.

La frequenza delle reazioni avverse sotto riportate è definita secondo la seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC)	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni allergiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperglicemia		
Disturbi psichiatrici			Insonnia	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, Capogiri		
Patologie cardiache		Tachicardia		
Patologie vascolari		Ipotensione, Vampate		
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Prurito, Eruzione cutanea	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Emorragia uterina, atonia uterina
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazione al sito di iniezione	Febbre	

Esperienza dopo la commercializzazione

Eventi respiratori quali dispnea e edema polmonare, particolarmente in associazione alla co-somministrazione di altri medicinali ad azione tocolitica quali calcio antagonisti e beta-mimetici e/o in donne con gravidanze multiple, sono stati riportati dopo la commercializzazione.

Segnalazione di reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione:

Agenzia Italiana del Farmaco
Sito web:
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riscontrati alcuni casi di sovradosaggio di atosiban, verificatisi senza segni o sintomi specifici. Non sono noti trattamenti specifici in caso di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri ginecologici, codice ATC: G02CX01

Tractocile contiene atosiban (INN), un peptide sintetico ($[Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4, Orn^8]$ -ossitocina) antagonista competitivo dell'ossitocina umana a livello dei recettori. I risultati degli studi condotti nei ratti e nelle cavie dimostrano che atosiban si lega ai recettori dell'ossitocina per ridurre la frequenza delle contrazioni e il tono della muscolatura uterina, determinando una soppressione delle contrazioni uterine. E' stata inoltre riscontrata la capacità di atosiban di legarsi al recettore della vasopressina, inibendo quindi l'effetto della vasopressina stessa. Negli animali, atosiban non ha evidenziato effetti cardiovascolari.

Nel travaglio pre-termine umano, atosiban, alle dosi raccomandate, antagonizza le contrazioni uterine e induce uno stato di quiescenza uterina. L'effetto di rilassamento dell'utero si instaura rapidamente dopo somministrazione di atosiban e le contrazioni uterine risultano significativamente ridotte entro 10 minuti per raggiungere poi una quiescenza uterina stabile (≤ 4 contrazioni/ora) per 12 ore.

Studi clinici di fase III (studi CAP-001) sono stati effettuati in 742 donne cui era stato diagnosticato un travaglio pre-termine tra la 23^a-33^a settimana di gestazione; le pazienti sono state randomizzate a ricevere atosiban (secondo lo schema posologico indicato) o un β -agonista (alla dose titolata).

Endpoint principale: l'endpoint principale per la valutazione dell'efficacia del medicinale era la percentuale delle pazienti che entro i primi 7 giorni dall'inizio del trattamento non aveva partorito e non aveva richiesto un trattamento con tocolitici alternativi. I dati mostrano che il 59,6% (n=201) ed il 47,7% (n= 163) delle pazienti trattate rispettivamente con atosiban e con un β -agonista (p=0,0004), risultavano, entro i 7 giorni dall'inizio del trattamento, non aver partorito e non aver richiesto un trattamento con tocolitici alternativi. La maggior parte degli insuccessi del trattamento registrati negli studi CAP-001 erano dovuti a una bassa tollerabilità. Gli insuccessi del trattamento dovuti a insufficiente efficacia erano significativamente (p=0,0003) più frequenti nelle pazienti trattate con atosiban (n=48, 14,2%) che nelle pazienti trattate con β -agonisti (n=20, 5,8%).

Negli studi CAP-001 la probabilità di non partorire e di non richiedere tocolitici alternativi entro 7 giorni dall'inizio del trattamento era simile nelle pazienti trattate, durante la 24^a-28^a settimana di gestazione, con atosiban e con beta-mimetici. Tuttavia, questi risultati si basano su un campione molto piccolo (n=129 pazienti).

Endpoint secondari: i parametri secondari di efficacia includevano la percentuale di pazienti che entro 48 ore dall'inizio del trattamento non aveva partorito. Relativamente a questo parametro non si è riscontrata alcuna differenza tra il gruppo trattato con atosiban e quello trattato con beta-mimetici.

L'età gestazionale media (DS) al parto era simile nei 2 gruppi: 35,6 (3,9) e 35,3 (4,2) settimane rispettivamente per i gruppi trattati con atosiban e con un β -agonista (p=0,37). I ricoveri nel reparto di Cura Intensiva Neonatale (CIN) erano simili per entrambi i gruppi sottoposti a trattamento (il 30% circa), così come i dati sul periodo di degenza e quelli sulla terapia di ventilazione. Il peso medio (DS) alla nascita era di 2491 (813) grammi nel gruppo trattato con atosiban e di 2461 (831) grammi nel gruppo trattato con un β -agonista (p=0,58).

Apparentemente non si riscontravano differenze nell'esito fetale e materno tra il gruppo trattato con atosiban e quello trattato con β -agonisti, ma gli studi clinici non sono stati sufficientemente ampi da escludere una possibile differenza.

Delle 361 donne sottoposte a trattamento con atosiban nel corso degli studi di fase III, 73 hanno ricevuto almeno un trattamento successivo, 8 hanno ricevuto almeno 2 trattamenti successivi e 2 hanno ricevuto 3 trattamenti successivi (vedere paragrafo 4.4).

Poiché la sicurezza e l'efficacia di atosiban in donne con età gestazionale inferiore alle 24 settimane complete non è stata stabilita in studi clinici controllati randomizzati, il trattamento con atosiban in questo gruppo di pazienti non è raccomandato (vedere paragrafo 4.3).

In uno studio controllato contro placebo, il numero di morti fetali/infantili è stato 5/295 (1,7%) nel gruppo trattato con placebo e 15/288 (5,2%) nel gruppo trattato con atosiban, di cui due sono avvenute a cinque e otto mesi di età. Undici delle 15 morti verificatesi nel gruppo atosiban sono riferite a gravidanze con età gestazionale tra la 20^a e la 24^a settimana, sebbene in questo sottogruppo la distribuzione delle donne non era omogenea (19 donne nel gruppo atosiban e 4 nel gruppo placebo). In donne di età gestazionale superiore a 24 settimane non si è avuta differenza nel tasso di mortalità (1,7% nel gruppo placebo e 1,5% nel gruppo atosiban).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le concentrazioni plasmatiche allo steady state, valutate mediante infusione di atosiban (da 10 a 300 microgrammi/min per un periodo di 12 ore) in soggetti sani e non in stato di gravidanza, aumentano proporzionalmente alla dose.

La clearance, il volume di distribuzione e l'emivita sono risultati essere indipendenti dalla dose.

Nelle donne in stato di gravidanza con travaglio pre-termine che ricevono atosiban per infusione (300 microgrammi/min per 6-12 ore) le concentrazioni plasmatiche allo steady state sono raggiunte entro un'ora dall'inizio dell'infusione (valore medio 442 ± 73 ng/ml, con range da 298 a 533 ng/ml).

Al termine dell'infusione, la concentrazione plasmatica si riduce rapidamente con un'emivita iniziale (t_{α}) e finale (t_{β}) rispettivamente di $0,21 \pm 0,01$ e $1,7 \pm 0,3$ ore. Il valore medio della clearance è di $41,8 \pm 8,2$ litri/h. Il valore medio del volume di distribuzione è di $18,3 \pm 6,8$ litri.

Nelle donne in stato di gravidanza atosiban si lega per il 46-48% alle proteine plasmatiche. Non è noto se la frazione libera nel compartimento materno differisce in modo sostanziale da quello fetale. Atosiban non si distribuisce nei globuli rossi.

Atosiban passa la barriera placentare. A seguito di infusione di 300 microgrammi/min in donne sane con gravidanza a termine, il rapporto delle concentrazioni feto/madre di atosiban è di 0,12. Nel plasma e nell'urina di soggetti umani sono stati identificati due metaboliti. Il rapporto fra le concentrazioni plasmatiche del metabolita principale M1 (des-(Orn⁸,Gly-NH₂⁹)-[Mpa¹,D-Tyr(Et)²,Thr⁴]-ossitocina) e di atosiban è di 1,4 e 2,8 rispettivamente alla seconda ora e alla fine dell'infusione. Non è noto se M1 si accumuli nei tessuti. La presenza di atosiban è stata riscontrata nelle urine soltanto in quantità esigue e la sua concentrazione urinaria è inferiore di circa 50 volte rispetto a quella di M1. Non è nota la percentuale di atosiban eliminata nelle feci. Il metabolita principale M1 è circa 10 volte meno potente di atosiban nell'inibire *in vitro* le contrazioni uterine indotte da ossitocina. Il metabolita M1 viene escreto nel latte (vedere paragrafo 4.6).

Non vi è esperienza relativa al trattamento con atosiban in pazienti con funzionalità epatica o renale compromessa. In caso di insufficienza renale non è previsto un aggiustamento del dosaggio, dato che solo una piccola quantità di atosiban è escreta nelle urine. In pazienti con funzionalità epatica compromessa, atosiban deve essere usato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

E' poco probabile che atosiban inibisca le isoforme del citocromo P450 epatico nell'uomo (vedere paragrafo 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità, condotti nei ratti e nei cani, somministrando per via endovenosa per 2 settimane dosi circa 10 volte maggiori della dose terapeutica nell'uomo e per 3 mesi, dosi fino a 20 mg/kg/die per via s.c., non hanno evidenziato effetti tossici sistemici. La dose maggiore di atosiban, somministrata per via sottocutanea, che non determinava alcuna reazione avversa sistemica, era circa 2 volte maggiore della dose terapeutica impiegata nell'uomo.

Non sono stati condotti studi riferiti alla capacità riproduttiva e ai primi stadi dello sviluppo embrionale. Gli studi di tossicità sulla capacità riproduttiva con somministrazioni a partire dallo stadio di impianto embrionario fino alle ultime fasi della gravidanza non hanno evidenziato alcun effetto né sulle madri né sui feti. I feti di ratto venivano esposti a una dose circa 4 volte superiore a quella a cui venivano esposti i feti umani durante l'infusione endovenosa nelle donne gravide. Studi condotti negli animali hanno evidenziato inibizione della lattazione derivante, come previsto, dall'inibizione dell'azione dell'ossitocina.

Atosiban non ha evidenziato né effetti oncogenici né mutagenici nei test effettuati sia *in vitro* sia *in vivo*.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Acido cloridrico 1M
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

Una volta aperto il flaconcino, la soluzione diluita deve essere preparata immediatamente. La soluzione diluita per la somministrazione endovenosa deve essere usata entro 24 h dalla preparazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.
Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura e dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Un flaconcino di concentrato per soluzione per infusione endovenosa contiene 5 ml di soluzione, corrispondente a 37,5 mg di atosiban.
Flaconcino in vetro trasparente, borosilicato (tipo I) sigillato con tappo grigio in gomma bromobutilica siliconizzata di tipo I e con tappo a ghiera metallica in polipropilene e alluminio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione, i flaconcini devono essere controllati visivamente per individuare l'eventuale presenza di particelle e il cambiamento di colore.

Preparazione della soluzione per l'infusione endovenosa:

L'infusione endovenosa, successiva alla somministrazione in bolo, richiede la diluizione del concentrato per soluzione per infusione endovenosa di Tractocile 37,5 mg/5 ml, in una delle seguenti soluzioni:

- soluzione di Sodio Cloruro 9 mg/ml (0,9%)
- soluzione di Ringer lattato
- soluzione di glucosio al 5% p/v

Prelevare 10 ml di soluzione da una sacca per infusione da 100 ml ed eliminarla. Sostituire detta soluzione con 10 ml di concentrato per soluzione per infusione endovenosa di Tractocile 37,5 mg/5 ml ottenuta da 2 flaconcini da 5 ml, ottenendo così una concentrazione di 75 mg di atosiban in 100 ml.

Il prodotto ricostituito è una soluzione chiara, incolore, senza evidenza di particelle.

L'infusione di carico si ottiene mediante somministrazione, per un periodo di 3 ore, della soluzione così preparata, alla velocità di 24 ml/ora (corrispondente a 18 mg/ora), sotto stretto controllo medico in reparto di ostetricia. Al termine delle 3 ore ridurre la velocità di infusione a 8 ml/ora.

Per continuare l'infusione preparare nuove sacche da 100 ml seguendo il procedimento sopra descritto.

Se si utilizza una sacca per infusione di volume diverso, occorre effettuare un calcolo proporzionale per la preparazione della soluzione.

Per ottenere un dosaggio accurato, si raccomanda di usare un dispositivo per infusione controllata, al fine di regolare la velocità del flusso in gocce/minuto. Un dispositivo a microgocce per la somministrazione endovenosa, permette di ottenere una gamma adeguata di velocità di infusione operando entro i livelli di dosaggio consigliati per la somministrazione di Tractocile.

Se occorre somministrare contemporaneamente altri medicinali per via endovenosa, è possibile condividere la cannula impiegata per la somministrazione endovenosa o cambiare il sito di somministrazione endovenosa. Ciò consente di mantenere un controllo indipendente e continuo della velocità di infusione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/124/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Gennaio 2000
Data del rinnovo più recente: 20 Gennaio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quarter, par.7) della direttiva 2010/84/CE e successive modifiche, pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel Modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali

Ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml soluzione iniettabile
atosiban

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino da 0,9 ml contiene 6,75 mg di atosiban (come acetato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, Acido cloridrico, Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
(6,75 mg/0,9 ml)
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso endovenoso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce
Una volta aperto il flaconcino, si raccomanda di usare immediatamente la soluzione

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/124/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per il non inserimento del braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre 2D che contiene l'identificativo unico

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml preparazione iniettabile
atosiban
E.V.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

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

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tractocile 37,5 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione
atosiban

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino da 5 ml contiene 37,5 mg di atosiban (in forma acetato)
Ogni ml di soluzione contiene 7,5 mg di atosiban.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, Acido cloridrico, Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
(7,5 mg/ml)
Quando diluito come raccomandato fornisce 0,75 mg/ml
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso endovenoso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori della vista e della portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce

La soluzione diluita deve essere usata entro 24 ore

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/124/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per il non inserimento del braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre 2D che contiene l'identificativo unico

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Tractocile 37,5 mg/5 ml concentrato sterile
atosiban
E.V.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 ml (7,5 mg/ml)

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml soluzione iniettabile atosiban

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, all'ostetrica o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Tractocile e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Tractocile
3. Come usare Tractocile
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tractocile
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Tractocile e a cosa serve

Tractocile contiene atosiban. Tractocile può essere usato per ritardare la nascita prematura del suo bambino. Tractocile si usa in donne adulte in stato di gravidanza tra la 24^a e la 33^a settimana di gravidanza.

Tractocile agisce riducendo l'intensità delle contrazioni uterine. Inoltre rallenta la frequenza delle contrazioni. Agisce bloccando gli effetti di un ormone naturale del corpo chiamato "ossitocina" che provoca le contrazioni uterine.

2. Cosa deve sapere prima di usare Tractocile

Non usi Tractocile

- se è in stato di gravidanza da meno di 24 settimane
- se è in stato di gravidanza da più di 33 settimane
- se ha la rottura delle acque (rottura prematura delle membrane) dopo la 30^a settimana completa di gestazione
- se il feto ha una frequenza cardiaca anomala
- se ha un'emorragia vaginale che, a giudizio del medico, richieda parto immediato
- se soffre di una condizione chiamata "grave pre-eclampsia" che, secondo il giudizio del medico, richieda parto immediato. La grave pre-eclampsia è una condizione in cui si ha pressione sanguigna elevata, ritenzione di liquidi e/o presenza di proteine nelle urine
- se soffre di una condizione chiamata "eclampsia" che è simile alla "grave pre-eclampsia" ma con l'aggiunta di convulsioni. Questa condizione richiede parto immediato.
- in caso di morte del feto
- se ha o si sospetta che abbia un'infezione dell'utero
- se la placenta copre il canale del parto
- in caso di distacco placentare dalla parete dell'utero
- in qualsiasi altra condizione per lei o per il feto in cui la continuazione della gravidanza risulti pericolosa.
- se è allergica ad atosiban o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Non usi Tractocile se si trova in una delle condizioni sopra descritte. Se non è sicura, chiedi al medico, all'ostetrica o al farmacista prima di usare Tractocile.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, all'ostetrica o al farmacista prima di usare Tractocile:

- se pensa di avere avuto la rottura delle acque (rottura prematura delle membrane)
- se soffre di disturbi renali o epatici
- se la gravidanza è tra la 24^a e la 27^a settimana
- se la gravidanza è multipla
- se le contrazioni si ripetono, il trattamento con Tractocile può essere ripetuto per altre 3 volte
- se il feto è piccolo rispetto alla fase della gravidanza
- dopo il parto, l'utero potrebbe avere una capacità di contrazione ridotta. Ciò può comportare l'insorgere di emorragie.
- se ha una gravidanza gemellare e/o sta assumendo medicinali che possono ritardare la nascita del bambino, come i medicinali usati per la pressione sanguigna alta. Queste condizioni possono aumentare il rischio di edema polmonare (accumulo di liquido nei polmoni).

Se si trova in una delle condizioni sopra descritte, o se non è sicura, si rivolga al medico, all'ostetrica o al farmacista prima di usare Tractocile.

Bambini e adolescenti

Tractocile non è stato studiato in donne in stato di gravidanza di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Tractocile

Informi il medico, l'ostetrica o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione, compresi medicinali di origine vegetale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno per un precedente parto, deve smettere di allattare mentre è in trattamento con Tractocile.

3. Come usare Tractocile

Tractocile è un medicinale per uso esclusivamente ospedaliero, che va somministrato solo dal medico, infermiere o ostetrica. Loro decideranno la quantità necessaria per lei e si assicureranno che la soluzione sia limpida, senza particelle.

Tractocile viene somministrato in vena (via endovenosa) in tre fasi successive:

- L'iniezione iniziale per via endovenosa di 6,75 mg in 0,9 ml viene iniettata lentamente in vena per la durata di un minuto.
- Successivamente, un'infusione continua (fleboclisi) con una dose di 18 mg/ora viene somministrata per un periodo di 3 ore.
- Successivamente, un'altra infusione continua (fleboclisi) con una dose di 6 mg/ora viene somministrata per un periodo massimo di 45 ore, o fino ad avvenuta cessazione delle contrazioni uterine.

La durata totale del trattamento non deve superare le 48 ore.

Si può ricorrere ad ulteriori cicli di trattamento con Tractocile se le contrazioni dovessero ripetersi. Il trattamento con Tractocile può essere ripetuto per altre tre volte.

Durante il trattamento con Tractocile potranno essere monitorate le sue contrazioni e il battito cardiaco del feto.

Si raccomanda di non effettuare più di tre ulteriori cicli di trattamento durante una gravidanza.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati osservati nella madre sono risultati in genere di lieve entità. Non sono noti effetti indesiderati nel feto o nel neonato.

Quelli di seguito riportati sono gli effetti indesiderati che si possono verificare con l'uso di questo medicinale:

Molto comuni (si verifica in più di 1 persona ogni 10)

- Malessere (nausea)

Comuni (si verifica in meno di 1 persona ogni 10)

- Mal di testa
- Capogiri
- Vampate
- Sensazione di malessere (vomito)
- Accelerazione del battito cardiaco
- Abbassamento della pressione sanguigna. I sintomi possono comprendere capogiri o sensazione di testa vuota
- Reazione al sito di iniezione
- Valori elevati degli zuccheri nel sangue

Non comuni (si verifica in meno di 1 persona ogni 100)

- Temperatura alta (febbre)
- Difficoltà a dormire (insonnia)
- Prurito
- Eruzioni cutanee

Rari (si verifica in meno di 1 persona ogni 1.000)

- Minore capacità dell'utero di contrarsi dopo il parto. Questo può causare emorragie.
- Reazioni allergiche

Potrebbe avere difficoltà a respirare o edema polmonare (accumulo di liquido nei polmoni), in particolare se la sua gravidanza è gemellare e/o sta assumendo altri medicinali che possono ritardare la nascita del bambino, come i medicinali usati per la pressione sanguigna alta.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, all'ostetrica o all'infermiere.

Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione: Agenzia Italiana del Farmaco, sito web:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tractocile

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad.

{MM/AAAA}

La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

Dopo l'apertura del flaconcino, il medicinale deve essere usato immediatamente.

Non usi questo medicinale se nota la presenza di particelle e il cambiamento di colore.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tractocile

- Il principio attivo è atosiban.
- Ogni flaconcino di Tractocile 6,75 mg/0,9 ml soluzione iniettabile contiene atosiban acetato, equivalente a 6,75 mg di atosiban in 0,9 ml.
- Gli altri componenti sono: mannitolo, acido cloridrico e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Tractocile e contenuto della confezione

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml soluzione iniettabile è una soluzione limpida, incolore, che non presenta particelle. Una confezione contiene un flaconcino contenente 0,9 ml di soluzione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore:

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Ferring Pharmaceuticals A/S

Amager Strandvej 4052770 Kastrup Danimarca

Tel: +45 88 33 88 34

Produttore:

Ferring GmbH

Wittland 11

D-24109 Kiel

Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

Ferring N.V.

Tel/Tél: +32 53 72 92 00

ferringnvs@fering.be

Lietuva

CentralPharma Communication UAB

Tel: +370 5 243 0444

centralpharma@centralpharma.lt

България

Фармонт ЕООДТел: +359 2 807 5022

farmont@farmont.bg

Luxembourg/Luxemburg

Ferring N.V.

Belgique/Belgien

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: +331 49 08 67 60
information.medicale@ferring.com

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

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

Κύπρος

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
PL0-Recepcja@ferring.com

Portugal

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

România

Ferring Pharmaceuticals Romania SRL
Tel: +40 356 113 270

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

-

Le seguenti informazioni sono destinate solo agli operatori sanitari:
(vedere anche paragrafo 3)

Istruzioni per l'uso

Prima di usare Tractocile, è necessario esaminare la soluzione per verificare che sia limpida e priva di particelle.

Tractocile viene somministrato per via endovenosa in 3 fasi successive:

- L'iniezione iniziale per via endovenosa di 6,75 mg in 0,9 ml viene iniettata lentamente in vena per la durata di un minuto.
- Successivamente, un'infusione continua con una dose di 24 ml/ora viene somministrata per un periodo di 3 ore.
- Successivamente, un'infusione continua con una dose di 8 ml/ora viene somministrata fino a 45 ore, o fino ad avvenuto calo delle contrazioni uterine.

La durata totale del trattamento non deve superare le 48 ore. Si può ricorrere ad ulteriori cicli di trattamento con Tractocile se le contrazioni dovessero ripetersi. Si raccomanda di non effettuare più di 3 ulteriori cicli di trattamento durante una gravidanza.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Tractocile 37,5 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione atosiban

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, all'ostetrica o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Tractocile e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Tractocile
3. Come usare Tractocile
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tractocile
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Tractocile e a cosa serve

Tractocile contiene atosiban. Tractocile può essere usato per ritardare la nascita prematura del suo bambino. Tractocile si usa in donne adulte in stato di gravidanza tra la 24^a e la 33^a settimana di gravidanza.

Tractocile agisce riducendo l'intensità delle contrazioni uterine. Inoltre rallenta la frequenza delle contrazioni. Agisce bloccando gli effetti di un ormone naturale del corpo chiamato "ossitocina" che provoca le contrazioni uterine.

2. Cosa deve sapere prima di usare Tractocile

Non usi Tractocile

- se è in stato di gravidanza da meno di 24 settimane
- se è in stato di gravidanza da più di 33 settimane
- se ha la rottura delle acque (rottura prematura delle membrane) dopo la 30^a settimana completa di gestazione
- se il feto ha una frequenza cardiaca anomala
- se ha un'emorragia vaginale che, a giudizio del medico, richieda parto immediato
- se soffre di una condizione chiamata "grave pre-eclampsia" che, secondo il giudizio del medico, richieda parto immediato. La grave pre-eclampsia è una condizione in cui si ha pressione sanguigna elevata, ritenzione di liquidi e/o presenza di proteine nelle urine
- se soffre di una condizione chiamata "eclampsia" che è simile alla "grave pre-eclampsia" ma con l'aggiunta di convulsioni. Questa condizione richiede parto immediato.
- in caso di morte del feto
- se ha o si sospetta che abbia un'infezione dell'utero
- se la placenta copre il canale del parto
- in caso di distacco placentare dalla parete dell'utero
- in qualsiasi altra condizione per lei o per il feto in cui la continuazione della gravidanza risulti pericolosa
- se è allergica ad atosiban o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Non usi Tractocile se si trova in una delle condizioni sopra descritte. Se non è sicura, chiedi al medico, all'ostetrica o al farmacista prima di usare Tractocile.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, all'ostetrica o al farmacista prima di usare Tractocile:

- se pensa di avere avuto la rottura delle acque (rottura prematura delle membrane)
- se soffre di disturbi renali o epatici
- se la gravidanza è tra la 24^a e la 27^a settimana
- se la gravidanza è multipla
- se le contrazioni si ripetono, il trattamento con Tractocile può essere ripetuto per altre 3 volte
- se il feto è piccolo rispetto alla fase della gravidanza
- dopo il parto, l'utero potrebbe avere una capacità di contrazione ridotta. Ciò può comportare l'insorgere di emorragie.
- se ha una gravidanza gemellare e/o sta assumendo medicinali che possono ritardare la nascita del suo bambino, come i medicinali usati per la pressione sanguigna alta. Queste condizioni possono aumentare il rischio di edema polmonare (accumulo di liquido nei polmoni).

Se si trova in una delle condizioni sopra descritte, o se non è sicura, si rivolga al medico, all'ostetrica o al farmacista prima di usare Tractocile.

Bambini e adolescenti

Tractocile non è stato studiato in donne in stato di gravidanza di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Tractocile

Informi il medico, l'ostetrica o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione, compresi medicinali di origine vegetale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno per un precedente parto, deve smettere di allattare mentre è in trattamento con Tractocile.

3. Come usare Tractocile

Tractocile è un medicinale per uso esclusivamente ospedaliero, che va somministrato solo dal medico, infermiere o ostetrica. Loro decideranno la quantità necessaria per lei e si assicureranno che la soluzione sia limpida, senza particelle.

Tractocile viene somministrato in vena (via endovenosa) in tre fasi successive:

- L'iniezione iniziale per via endovenosa di 6,75 mg in 0,9 ml viene iniettata lentamente in vena per la durata di un minuto.
- Successivamente, un'infusione continua (fleboclisi) con una dose di 18 mg/ora viene somministrata per un periodo di 3 ore.
- Successivamente, un'infusione continua (fleboclisi) con una dose di 6 mg/ora viene somministrata per un periodo massimo di 45 ore, o fino ad avvenuta cessazione delle contrazioni uterine.

La durata totale del trattamento non deve superare le 48 ore. Si può ricorrere ad ulteriori cicli di trattamento con Tractocile se le contrazioni dovessero ripetersi. Il trattamento con Tractocile può essere ripetuto per altre tre volte.

Durante il trattamento con Tractocile potranno essere monitorate le sue contrazioni e il battito cardiaco del feto.

Si raccomanda di non effettuare più di tre ulteriori cicli di trattamento durante una gravidanza.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati osservati nella madre sono risultati in genere di lieve entità. Non sono noti effetti indesiderati nel feto o nel neonato.

Quelli di seguito riportati sono gli effetti indesiderati che si possono verificare con l'uso di questo medicinale:

Molto comuni (si verifica in più di 1 persona ogni 10)

- Malessere (nausea)

Comuni (si verifica in meno di 1 persona ogni 10)

- Mal di testa
- Capogiri
- Vampate
- Sensazione di malessere (vomito)
- Accelerazione del battito cardiaco
- Abbassamento della pressione sanguigna. I sintomi possono comprendere capogiri o sensazione di testa vuota
- Reazione al sito di iniezione
- Valori elevati degli zuccheri nel sangue

Non comuni (si verifica in meno di 1 persona ogni 100)

- Temperatura alta (febbre)
- Difficoltà a dormire (insonnia)
- Prurito
- Eruzioni cutanee

Rari (si verifica in meno di 1 persona ogni 1.000)

- Minore capacità dell'utero di contrarsi dopo il parto. Questo può causare emorragie.
- Reazioni allergiche

Potrebbe avere difficoltà a respirare o edema polmonare (accumulo di liquido nei polmoni), in particolare se la sua gravidanza è gemellare e/o sta assumendo altri medicinali che possono ritardare la nascita del bambino, come i medicinali usati per la pressione sanguigna alta.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, all'ostetrica o all'infermiere.

Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione: Agenzia Italiana del Farmaco, sito web:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tractocile

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad.

{MM/AAAA}

La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

Le soluzioni diluite per somministrazione endovenosa devono essere utilizzate entro 24 ore dall'avvenuta preparazione.

Non usi questo medicinale se nota la presenza di particelle e il cambiamento di colore.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tractocile

- Il principio attivo è atosiban.
- Ogni flaconcino di Tractocile 37,5 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione contiene atosiban acetato, equivalente a 37,5 mg di atosiban in 5 ml.
- Gli altri componenti sono: mannitolo, acido cloridrico e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Tractocile e contenuto della confezione

Tractocile 37,5 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione è una soluzione limpida, incolore, che non presenta particelle. Una confezione contiene un flaconcino contenente 5 ml di soluzione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore:

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Ferring Pharmaceuticals A/S

Amager Strandvej 4052770 Kastrup Danimarca

Produttore:

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

Фармонт ЕООД
Тел: +359 2 807 5022
farmont@farmont.bg

Luxembourg/Luxemburg

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

Norge

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

Ελλάδα

Ferring Ελλάς ΜΕΠΕ
Τηλ: +30 210 68 43 449

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

Ferring S.p.A.
Tel: +39 02 64 000 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

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ferring Pharmaceuticals Romania SRL
Tel: +40 356 113 270

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

-
Le seguenti informazioni sono destinate solo agli operatori sanitari:
(vedere anche paragrafo 3)

Istruzioni per l'uso

Prima di usare Tractocile, è necessario esaminare la soluzione per verificare che sia limpida e priva di particelle.

Tractocile viene somministrato per via endovenosa in 3 fasi successive:

- L'iniezione iniziale per via endovenosa di 6,75 mg in 0,9 ml viene iniettata lentamente in vena per la durata di un minuto.
- Successivamente, un'infusione continua con una dose di 24 ml/ora viene somministrata per un periodo di 3 ore.
- Successivamente, un'infusione continua con una dose di 8 ml/ora viene somministrata fino a 45 ore, o fino ad avvenuto calo delle contrazioni uterine.

La durata totale del trattamento non deve superare le 48 ore. Si può ricorrere ad ulteriori cicli di trattamento con Tractocile se le contrazioni dovessero ripetersi. Si raccomanda di non effettuare più di 3 ulteriori cicli di trattamento durante una gravidanza.

Preparazione dell'infusione endovenosa

L'infusione endovenosa si prepara diluendo Tractocile 37,5 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione in una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0.9%), in una soluzione di Ringer lattato o in una soluzione di glucosio 5% p/v. Si procede prelevando 10 ml di soluzione da una sacca per infusione da 100 ml e si sostituisce detta soluzione con 10 ml di Tractocile 37,5 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa, ottenuta da 2 fiale da 5 ml, ottenendo una concentrazione di 75 mg di atosiban in 100 ml. Se si utilizza una sacca per infusione di volume diverso, occorre effettuare un calcolo proporzionale per la preparazione della soluzione.

Tractocile non deve essere mescolato nella sacca per infusione con altri medicinali.