

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs 0,9 ml šķīduma flakons satur 6,75 ml atozibāna (atosibanum) (acetāta formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcijas).

Dzidrs, bezkrāsains šķidrums, kas nesatur sākas daļiņas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Tractocile ir indicēts draudošu priekšlaicīgu dzemdību aizkavēšanai pieaugušām grūtniecēm, kam ir:

- regulāras, vismaz 30 sekunžu ilgas dzemdes kontrakcijas, kuru biežums 30 minūšu laikā ir ≥ 4 ;
- dzemdes kakla atvērums – 1 – 3 cm (nedzemdējušām – 0-3 cm) un saīsināšanās $\geq 50\%$;
- augļa gestācijas vecums – 24 – 33 pilnas nedēļas;
- normāla augļa sirdsdarbība.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Tractocile terapija jāsāk un jāveic ārstam, kam ir pieredze priekšlaicīgu dzemdību ārstēšanā.

Tractocile ievada intravenozi trīs secīgos posmos: *bolus* veida sākumdeva (6,75 mg), lietojot Tractocile 6,75 mg/0,9 ml šķīdumu injekcijām; pēc tam nekavējoties turpina terapiju, veicot nepārtrauktu, lielu devu infūziju (slodzes infūziju 300 mikrogrami/min.) 3 stundas, lietojot Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai, un pēc tam veic mazāku devu infūziju (sekojošu infūziju 100 mikrogrami/min.), lietojot Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai līdz 45 stundām. Terapijas ilgums nedrīkst pārsniegt 48 stundas. Tractocile pilna terapijas kursa kopējā deva nedrīkst pārsniegt 330,75 mg atozibāna.

Pēc priekšlaicīgu dzemdību diagnozes noteikšanas pēc iespējas ātrāk jāsāk intravenoza terapija, injicējot *bolus* veida sākumdevu. Ja *bolus* veida deva ir ievadīta, ārstēšana jāturpina ar infūziju (sk. Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai zāļu aprakstu). Ja Tractocile terapijas laikā dzemdes kontrakcijas neizzūd, jānovērtē alternatīvas terapijas iespējas.

Turpmāk minētā tabula rāda *bolus* veida injekcijas un turpmākas infūzijas pilnas devas:

Posms	Režims	Infūzijas ātrums	Atozibāna deva
1	0,9 ml intravenoza <i>bolus</i> injekcija, kas izdarīta ne mazāk kā 1 minūtes laikā	Nav piemērojams	6,75 mg
2	3 stundu ilga intravenoza slodzes infūzija	24 ml/stundā (300 µg/min)	54 mg
3	Sekojoša intravenoza infūzija līdz pat 45 stundām	8 ml/stundā (100 µg/min)	Līdz 270 mg

Atkārtota ārstēšana

Ja nepieciešama atozibāna atkārtota terapija, arī tā jāsāk ar *bolus* veida injekciju, lietojot Tractocile 6,75 mg/0,9 ml šķīdumu injekcijām, un jāturpina ar infūziju, lietojot Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai.

Pacienti ar nieru vai aknu funkciju traucējumiem

Nav atozibāna terapijas pieredzes pacientēm ar nieru vai aknu funkciju traucējumiem. Nieru traucējumu dēļ deva nav jāpielāgo, jo ar urīnu tiek izdalīts tikai neliels atozibāna daudzums. Ārstējot pacientes ar aknu funkciju traucējumiem, atozibāns jālieto piesardzīgi.

Pediatriskā populācija

Tractocile drošība un efektivitāte, lietojot grūtniecēm vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Tractocile nedrīkst lietot šādos gadījumos:

- augļa gestācijas vecums ir mazāks par 24 vai lielāks par 33 pilnām nedēļām;
- priekšlaicīga membrānu ruptūra >30 gestācijas nedēļās;
- augļa anormāla sirds darbība;
- pirmsdzemdību dzemdes asiņošana, kad nepieciešams nekavējoties dzemdēt;
- eklampsija un smaga preeklampsija, kad nepieciešams dzemdēt;
- augļa intrauterīna bojāeja;
- aizdomas par intrauterīnu infekciju;
- *placenta praevia*;
- placentas atslāpošanās;
- jebkurš cits mātes vai augļa stāvoklis, kura gadījumā grūtniecības turpināšanās ir bīstama;
- paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja atozibānu lieto gadījumos, kad nevar izslēgt priekšlaicīgu membrānu ruptūru, tad ieguvums no dzemdību aizkavēšanas jāsalīdzina ar potenciālo horioamnionīta risku.

Nav atozibāna terapijas pieredzes pacientēm ar nieru vai aknu funkciju traucējumiem. Nieru traucējumu ārstēšanai deva nav pielāgojama, jo ar urīnu tiek izdalīts tikai neliels daudzums atozibāna.

Ārstējot pacientes ar aknu funkciju traucējumiem, atozibāns jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktā).

Atozibāna lietošanas klīniskā pieredze daudzaugļu grūtniecības gadījumā vai ja gestācijas vecums ir 24-27 nedēļas, ir ierobežota, jo maz pacientes ir ārstētas. Tādēļ šīm apakšgrupām atozibāna terapijas ieguvums ir nepārliciecināms.

Tractocile atkārtota terapija ir iespējama, taču daudzkārtējas terapijas klīniskā pieredze ir ierobežota (līdz 3 atkārtotām terapijām) (skatīt 4.2. apakšpunktā).

Intrauterīnās attīstības aiztures gadījumā lēmums turpināt vai atsākt Tractocile lietošanu ir atkarīgs no augļa brieduma novērtējuma.

Jānovērtē dzemdes kontrakciju un augļa sirdsdarbības monitorēšanas nepieciešamība atozibāna lietošanas laikā un ilgstošu dzemdes kontrakciju gadījumā.

Kā oksitocīna antagonists atozibāns teorētiski var veicināt dzemdes atslābumu un pēcdzemdību asiņošanu, tādēļ jākontrolē asins zudums pēc dzemdībām. Tomēr klīnisku pētījumu laikā netika novērotas dzemdes nepietiekamas kontrakcijas pēc dzemdībām.

Zināms, ka daudzaugļu grūtniecība un tādu tokolītisku zāļu kā kalcija kanālu blokatoru un beta mimētisko līdzekļu lietošana ir saistīta ar palielinātu plaušu tūskas risku. Tāpēc atozibāns uzmanīgi jālieto daudzaugļu grūtniecības un/vai vienlaicīgas citu tokolītisku zāļu lietošanas gadījumā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav ticams, ka atozibāns ir iesaistīts citohroma P450 ietekmētajā zāļu mijiedarbībā, jo pētījumos *in vitro* pierādīts, ka atozibāns nav citohroma P450 sistēmas substrāts un nekavē zāles metabolizējošos citohroma P450 enzīmus.

Veselām brīvprātīgajām tika veikti mijiedarbības pētījumi ar betametazonu un labetalolu. Netika novērota klīniski nozīmīga atozibāna un betametazona vai labetalola mijiedarbība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Atozibānu drīkst lietot tikai tad, ja priekšlaicīgas dzemdības diagnosticētas laikā no 24. līdz 33. pilnai gestācijas nedēļai. Ja grūtniecības laikā paciente vēl joprojām zīda iepriekšējo bērnu, zīdīšana Tractocile lietošanas laikā jāpārtrauc, jo oksitocīnu izdalīšanās zīdīšanas laikā var palielināt dzemdes saraušanos un radīt pretēju tokolītiskās terapijas efektu.

Atozibāna klīniskajos pētījumos netika novērota ietekme uz zīdīšanu. Ir pierādīts, ka zīdītājām neliels atozibāna daudzums no plazmas nokļūst mātes pienā.

Embriofetālas toksicitātes pētījumos nav pierādīta atozibāna toksiska ietekme. Nav veikti pētījumi par auglību un agrīnu embrionālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktā).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav piemērojama.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Atozibāna klīnisku pētījumu laikā ir aprakstītas iespējamās nevēlamās blakusparādības mātēm. Kopumā nevēlamās blakusparādības bija 48% ar atozibānu ārstēto pacientu. Novērotās nevēlamās blakusparādības lielākoties bija vieglas. Visbiežāk sastopamā blakusparādība mātēm ir nelabums (14%).

Klīniskajos pētījumos nav konstatētas atozibāna specifiskas nevēlamas blakusparādības jaundzimušiem. Bērniem blaknes bija normas robežās, un to biežums bija līdzīgs placebo un β -mimētisku līdzekļu lietotāju grupās konstatētajam.

Zemāk minēto nevēlamo blakusparādību biežums tika noteikts, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10,000$ līdz $< 1/1,000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Imūnās sistēmas traucējumi				Alerģiska reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Hiperglikēmija		
Psihiskie traucējumi			Bezmiegs	
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes, reibonis		
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija, Karstuma viļņi		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Nelabums	Vemšana		
Ādas un zemādas audu bojājumi			Nieze, izsitumi	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības				Dzemdē asiņošana, dzemdes atonija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Reakcija injekcijas vietā	Drudzis	

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas lietošanas periodā ziņots par tādiem elpošanas traucējumiem kā aizdusa un plaušu tūska, īpaši saistībā ar vienlaicīgu citu tokolītisku līdzekļu, piemēram, kalcija antagonistu un beta mimētisku līdzekļu, lietošanu un/vai daudzaugļu grūtniecību.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tālr.: +371 67078400; fakss: +371 67078428. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Ir ziņots par dažiem atozibāna pārdozēšanas gadījumiem, kuros netika konstatētas nekādas īpašas pazīmes vai simptomi. Nav zināma īpaša terapija pārdozēšanas gadījumā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi ginekoloģiski līdzekļi; ATĶ kods: G02CX01.

Tractocile satur atozibānu (SNN) – sintētisku peptīdu ($[Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4, Orn^8]$ -oksitocīnu), kas ir cilvēka oksitocīna konkurējošs antagonists receptoru līmenī. Pētījumos ar žurkām un jūras cūciņām ir pierādīts, ka atozibāns saistās ar oksitocīna receptoriem, samazinot kontrakciju biežumu un dzemdes

muskulatūras tonusu un tādējādi nomācot dzemdes kontrakcijas. Ir pierādīts, ka atozibāns saistās arī ar vazopresīna receptoriem, tādējādi kavējot vazopresīna iedarbību. Dzīvniekiem atozibāna lietošana neizraisa kardiovaskulāru iedarbību.

Lietojot atozibāna ieteicamo devu priekšlaicīgu dzemdību gadījumā sievietēm, tas darbojas pretī dzemdes kontrakcijām un rada dzemdes atslābumu. Dzemdes atslābums pēc atozibāna lietošanas ir straujš – dzemdes kontrakcijas ievērojami mazinās 10 minūšu laikā, sasniedzot stabilu dzemdes atslābumu (≤ 4 kontrakcijas/stundā) uz 12 stundām.

III fāzes klīniskie pētījumi (CAP-001 pētījumi) ietver datus par 742 sievietēm, kam tika diagnosticētas priekšlaicīgas dzemdības 23.-33. augļa gestācijas nedēļā un nejaušināti izvēlēta vai nu atozibāna (atbilstoši šim marķējumam), vai β -agonista (pielāgojot devu) terapija.

Primārie galarezultāti: primārās efektivitātes rezultāts bija tā sieviešu proporcija, kas nedzemdēja un kam nebija nepieciešama alternatīva tokolīze 7 dienu laikā pēc ārstēšanas sākuma. Dati liecina, ka 59,6% ($n=201$) sieviešu, kam tika veikta atozibāna terapija, un 47,7% ($n=163$) sieviešu, kas tika ārstētas ar β -agonistu ($p=0,0004$), nedzemdēja un viņām nebija nepieciešama alternatīva tokolīze 7 dienu laikā pēc ārstēšanas sākuma. CAP-001 pētījumos terapijas neveiksmes iemesls galvenokārt bija sliktā panesība. Terapijas neveiksme nepietiekamas efektivitātes dēļ bija ievērojami biežāka ($p=0,0003$) atozibāna lietotāju grupā ($n=48$, 14,2%) nekā β -agonista terapijas grupā ($n=20$, 5,8%). CAP-001 pētījumos iespējamība nedzemdēt un nepieciešamība lietot alternatīvu tokolītisku terapiju 7 dienu laikā pēc ārstēšanas sākuma bija līdzīga atozibāna un β -mimētiska līdzekļa terapijas grupās sievietēm, kam augļa gestācijas vecums bija 24-28 nedēļas. Tomēr šī atrade ir balstīta uz ļoti mazu pētījuma grupu ($n=129$ pacientes).

Sekundārie galarezultāti: sekundārie efektivitātes rādītāji ietvēra sieviešu proporciju, kas nebija dzemdējušas 48 stundu laikā pēc ārstēšanas sākuma. Nebija atšķirības starp atozibāna un β -mimētiska līdzekļa lietotāju grupām attiecībā uz šo rādītāju.

Vidējais (SD) gestācijas vecums dzemdību brīdī abām grupām bija vienāds: 35,6 (3,9) nedēļas atozibāna grupā un 35,3 (4,2) nedēļas β -agonista grupā ($p=0,37$). Uzņemšana jaundzimušo intensīvās terapijas nodaļā (*Neonatal Intensive Care Unit – NICU*) bija vienlīdz bieža abām terapijas grupām (apm. 30%), tāpat kā uzturēšanās un elpināšanas terapijas ilgums. Vidējais (SD) dzimšanas svars bija 2491 (813) grami atozibāna grupā un 2461 (831) grami β -agonista grupā ($p=0,58$).

Kā redzams, atozibāna un β -agonista grupām augļa un mātes rezultāti neatšķīrās, bet klīniskie pētījumi nebija pietiekami apjomīgi, lai izslēgtu iespējamās atšķirības.

No 361 sievietes, kam tika veikta atozibāna terapija III fāzes pētījumu ietvaros, 73 tika veikta vismaz viena atkārtota ārstēšana, 8 – vismaz divas atkārtotas ārstēšanas un 2 – trīs atkārtotas ārstēšanas (skatīt 4.4. apakšpunktā).

Tā kā atozibāna lietošanas drošība un efektivitāte sievietēm, kam augļa gestācijas vecums ir mazāks par 24 pilnām nedēļām, nav pierādīta kontrolētos randomizētos pētījumos, šai paciešu grupai atozibāna terapija nav ieteicama (skatīt 4.3. apakšpunktā).

Placebo kontrolē veiktā pētījumā augļa/zīdaiņa mirstība bija 5/295 (1,7%) placebo grupā un 15/288 (5,2%) atozibāna grupā, no kuriem divi gadījumi bija piecu un astoņu mēnešu vecumā. 11 no 15 nāves gadījumos atozibāna grupā gestācijas vecums bija 20-24 nedēļas, lai arī šajā apakšgrupā pacienšu sadalījums bija nevienāds (19 sievietes atozibāna lietotāju grupā un 4 placebo grupā). Sievietēm, kam augļa gestācijas vecums bija lielāks par 24 nedēļām, augļa mirstības biežums neatšķīrās (1,7% placebo grupā un 1,5% atozibāna grupā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Veselām sievietēm, kam nebija grūtniecības un tika veikta atozibāna infūzija (10-300 mikrogrami/min. ne mazāk kā 12 stundu laikā), koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī palielinājās proporcionāli devai.

Tika konstatēts, ka klīrenss, sadales tilpums un eliminācijas pusperiods nav atkarīgi no devas.

Sievietēm, kam priekšlaicīgu dzemdību laikā tika veikta atozibāna infūzija (300 mikrogrami/min. 6-12 stundas), koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī tika sasniegta vienas stundas laikā pēc infūzijas sākuma (vidēji 442 ± 73 ng/ml; robežās no 298 līdz 533 ng/ml).

Pēc infūzijas pabeigšanas koncentrācija plazmā strauji samazinājās; eliminācijas sākuma pusperiods (t_{α}) bija $0,21 \pm 0,01$ stunda, savukārt terminālais pusperiods (t_{β}) – $1,7 \pm 0,3$ stundas. Klīrensa vidējā vērtība bija $41,8 \pm 8,2$ litri/h. Vidējais sadales tilpums bija $18,3 \pm 6,8$ litri.

Grūtniecēm atozibāna saistīšanās ar plazmas proteīniem ir 46-48%. Nav zināms, vai būtiski atšķiras brīvā frakcija mātei un auglim. Atozibāns nenokļūst eritrocītos.

Atozibāns šķērso placentu. Pēc 300 mikrogrami/min. infūzijas veselām grūtniecēm normālā dzemdību laikā atozibāna koncentrācijas augļa/mātes proporcija bija 0,12.

Sieviešu plazmā un urīnā tika identificēti divi metabolīti. Galvenā metabolīta M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH₂⁹)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-oksitocīna) un atozibāna koncentrācijas plazmā proporcija bija 1,4 otrajā stundā un 2,8 infūzijas beigās. Nav zināms, vai M1 uzkrājas audos. Urīnā ir konstatēts tikai neliels atozibāna daudzums; tā koncentrācija urīnā ir apmēram 50 reižu mazāka nekā M1 koncentrācija. Ar izkārnījumiem izvadītā atozibāna proporcija nav zināma. Oksitocīna izraisītu dzemdes kontrakciju kavēšanā *in vitro* galvenā metabolīta M1 iedarbība ir apmēram 10 reižu vājāka nekā atozibānam. Metabolīts M1 nokļūst mātes pienā (skatīt 4.6. apakšpunktā).

Nav atozibāna terapijas pieredzes pacientēm ar aknu vai nieru funkciju traucējumiem. Nieru traucējumu ārstēšanai deva nav pielāgojama, jo ar urīnu tiek izdalīts tikai neliels daudzums atozibāna. Ārstējot pacientes ar aknu funkciju traucējumiem, atozibāns jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā).

Nav ticams, ka sievietēm atozibāns kavē aknu citohroma P450 izoformas (skatīt 4.5. apakšpunktā).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Sistēmiska toksiska iedarbība netika novērota ne divu nedēļu intravenozas toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem, lietojot devas, kas bija apmēram 10 reizes lielākas par terapeitisko devu cilvēkam, ne trīs mēnešu toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem, lietojot līdz 20 mg/kg dienā s/c. Atozibāna lielākā subkutāni ievadītā deva, kas neradīja blaknes, bija apmēram divas reizes lielāka par terapeitisko devu cilvēkam.

Nav veikti pētījumi par auglību un agrīnu embrionālo attīstību. Reprodukcijas toksicitātes pētījumos, lietojot devas no implantācijas līdz vēlīnam grūtniecības periodam, netika pierādīta ietekme uz māti un augliem. Žurku augļi tika pakļauti apmēram četras reizes lielākai ietekmei nekā cilvēka auglis intravenozas infūzijas laikā sievietēm. Pētījumos ar dzīvniekiem tika pierādīta laktācijas kavēšana, kas bija paredzama, ņemot vērā to, ka tiek kavēta oksitocīna darbība.

Pētījumos *in vitro* un *in vivo* netika pierādīta ne atozibāna onkogenitāte, ne mutagenitāte.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts, 1M sālsskābe un ūdens injekcijām.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

Zāles ir jālieto tūlīt pēc flakona atvēršanas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas ietekmes.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Viens flakons satur 0,9 ml šķīduma injekcijām, kas atbilst 6,75 mg atozibāna.

Bezkrāsaina, caurspīdīga borosilikāta (I hidrolītiskās klases) stikla flakonī, kas cieši noslēgti ar pelēku silikonizētu bromobutīla gumijas I tipa aizbāzni un alumīnija vāciņu ar noņemamu polipropilēna virsmu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms lietošanas flakonī vizuāli jāpārbauda, lai konstatētu sīkās daļiņas un krāsas pārmaiņas.

Intravenozas sākuma injekcijas sagatavošana:

Ievilkt šļircē 0,9 ml no Tractocile 6,75 mg/0,9 ml šķīduma injekcijām 0,9 ml marķētā flakona un kā *bolus* veida injekciju lēni ievadīt vēnā ne mazāk kā vienas minūtes laikā; pacientei jāatrodas dzemdību nodaļā atbilstošā mediķu uzraudzībā. Tractocile 6,75 mg/0,9 ml šķīdums injekcijām jālieto nekavējoties.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Ferring Pharmaceuticals A/S

Amager Strandvej 405

2770 Kastrup

Dānija

Tel: +45 88 33 88 34

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/124/001

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 20. janvāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 20. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons ar 5 ml šķīduma satur 37,5 mg atozibāna (atosibanum) (acetāta formā).

Katrs ml šķīduma flakons satur 7,5 mg atozibāna.

Pēc atšķaidīšanas atozibāna koncentrācija ir 0,75 mg/ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs, bezkrāsains šķidrums, kas nesatur sīkas daļiņas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Tractocile ir indicēts draudošu priekšlaicīgu dzemdību aizkavēšanai pieaugušām grūtniecēm, kam ir:

- regulāras, vismaz 30 sekunžu ilgas dzemdes kontrakcijas, kuru biežums 30 minūšu laikā ir ≥ 4 ;
- dzemdes kakla atvērums – 1-3 cm (nedzemdējušām – 0-3 cm) un saīsināšanās $\geq 50\%$;
- augļa gestācijas vecums – 24 – 33 pilnas nedēļas;
- normāla augļa sirdsdarbība.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Tractocile terapija jāsāk un jāveic ārstam, kam ir pieredze priekšlaicīgu dzemdību ārstēšanā.

Tractocile ievada intravenozi trīs secīgos posmos: *bolus* veida sākumdeva (6,75 mg), lietojot Tractocile 6,75 mg/0,9 ml šķīdumu injekcijām; pēc tam nekavējoties turpina terapiju, veicot nepārtrauktu, lielu devu infūziju (slodzes infūziju 300 mikrogrami/min.) 3 stundas, lietojot Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai, un pēc tam veic mazāku devu infūziju (sekojošu infūziju 100 mikrogrami/min.), lietojot Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai līdz 45 stundām. Terapijas ilgums nedrīkst pārsniegt 48 stundas. Tractocile pilna terapijas kurss kopējā deva nedrīkst pārsniegt 330,75 mg atozibāna.

Pēc priekšlaicīgu dzemdību diagnozes noteikšanas pēc iespējas ātrāk jāsāk intravenoza terapija, injicējot Tractocile 6,75 mg/0,9 ml šķīduma injekcijām (sk. šo zāļu aprakstu) *bolus* veida sākumdevu. Ja *bolus* veida deva ir ievadīta, ārstēšana jāturpina ar infūziju. Ja Tractocile terapijas laikā dzemdes kontrakcijas neizzūd, jānovērtē alternatīvas terapijas iespējas.

Turpmāk minētā tabula rāda *bolus* veida injekcijas un turpmākas infūzijas pilnas devas:

Posms	Režims	Injekcijas / infūzijas ātrums	Atozibāna deva
1	0,9 ml intravenoza <i>bolus</i> injekcija, kas izdarīta ne mazāk kā 1 minūtes laikā	Nav piemērojams	6,75 mg
2	3 stundu ilga intravenoza slodzes infūzija	24 ml/stundā (300 µg/min)	54 mg
3	Sekojoša intravenoza infūzija līdz pat 45 stundām	8 ml/stundā (100 µg/min)	Līdz 270 mg

Atkārtota ārstēšana

Ja nepieciešama atozibāna atkārtota terapija, arī tā jāsāk ar *bolus* veida injekciju, lietojot Tractocile 6,75 mg/0,9 ml šķīdumu injekcijām, un jāturpina ar infūziju, lietojot Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai.

Pacienti ar nieru vai aknu funkciju traucējumiem

Nav atozibāna terapijas pieredzes pacientēm ar nieru vai aknu funkciju traucējumiem. Nieru traucējumu dēļ deva nav jāpielāgo, jo ar urīnu tiek izdalīts tikai neliels atozibāna daudzums. Ārstējot pacientes ar aknu funkciju traucējumiem, atozibāns jālieto piesardzīgi.

Pediatriskā populācija

Tractocile drošība un efektivitāte, lietojot grūtniecēm vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Tractocile nedrīkst lietot šādos gadījumos:

- augļa gestācijas vecums ir mazāks par 24 vai lielāks par 33 pilnām nedēļām;
- priekšlaicīga membrānu ruptūra > 30 gestācijas nedēļās;
- augļa anormāla sirds darbība;
- pirmsdzemdību dzemdes asiņošana, kad nepieciešams nekavējoties dzemdēt;
- eklampsija un smaga preeklampsija, kad nepieciešams dzemdēt;
- augļa intrauterīna bojāeja;
- aizdomas par intrauterīnu infekciju;
- *placenta praevia*;
- placentas atslāņošanās;
- jebkurš cits mātes vai augļa stāvoklis, kura gadījumā grūtniecības turpināšanās ir bīstama;
- paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai kādu no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja atozibānu lieto gadījumos, kad nevar izslēgt priekšlaicīgu membrānu ruptūru, tad ieguvums no dzemdību aizkavēšanas jāsalīdzina ar potenciālo horioamnionīta risku.

Nav atozibāna terapijas pieredzes pacientēm ar nieru vai aknu funkciju traucējumiem. Nieru traucējumu ārstēšanai deva nav pielāgojama, jo ar urīnu tiek izdalīts tikai neliels daudzums atozibāna.

Ārstējot pacientes ar aknu funkciju traucējumiem, atozibāns jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktā).

Atozibāna lietošanas klīniskā pieredze daudzaugļu grūtniecības gadījumā vai ja gestācijas vecums ir 24-27 nedēļas, ir ierobežota, jo maz pacientes ir ārstētas. Tādēļ šīm apakšgrupām atozibāna terapijas ieguvums ir nepārliciecināms.

Tractocile atkārtota terapija ir iespējama, taču daudzkārtējas terapijas klīniskā pieredze ir ierobežota (līdz 3 atkārtotām terapijām) (skatīt 4.2. apakšpunktā).

Intrauterīnās attīstības aiztures gadījumā lēmums turpināt vai atsākt Tractocile lietošanu ir atkarīgs no augļa brieduma novērtējuma.

Jānovērtē dzemdes kontrakciju un augļa sirdsdarbības monitorēšanas nepieciešamība atozibāna lietošanas laikā un ilgstošu dzemdes kontrakciju gadījumā.

Kā oksitocīna antagonists atozibāns teorētiski var veicināt dzemdes atslābumu un pēcdzemdību asiņošanu, tādēļ jākontrolē asins zudums pēc dzemdībām. Tomēr klīnisku pētījumu laikā netika novērotas dzemdes nepietiekamas kontrakcijas pēc dzemdībām.

Zināms, ka daudzaugļu grūtniecība un tādu tokolītisku zāļu kā kalcija kanālu blokatoru un beta mimētisko līdzekļu lietošana ir saistīta ar palielinātu plaušu tūskas risku. Tāpēc atozibāns uzmanīgi jālieto daudzaugļu grūtniecības un/vai vienlaicīgas citu tokolītisku zāļu lietošanas gadījumā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav ticams, ka atozibāns ir iesaistīts citohroma P450 ietekmētajā zāļu mijiedarbībā, jo pētījumos *in vitro* pierādīts, ka atozibāns nav citohroma P450 sistēmas substrāts un nekavē zāles metabolizējošos citohroma P450 enzīmus.

Veselām brīvprātīgajām tika veikti mijiedarbības pētījumi ar betametazonu un labetalolu. Netika novērota klīniski nozīmīga atozibāna un betametazona vai labetalola mijiedarbība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Atozibānu drīkst lietot tikai tad, ja priekšlaicīgas dzemdības diagnosticētas laikā no 24. līdz 33. pilnai gestācijas nedēļai. Ja grūtniecības laikā paciente vēl joprojām zīda iepriekšējo bērnu, zīdīšana Tractocile lietošanas laikā jāpārtrauc, jo oksitocīnu izdalīšanās zīdīšanas laikā var palielināt dzemdes saraušanos un radīt pretēju tokolītiskās terapijas efektu.

Atozibāna klīniskajos pētījumos netika novērota ietekme uz zīdīšanu. Ir pierādīts, ka zīdītājām neliels atozibāna daudzums no plazmas nokļūst mātes pienā.

Embriofetālas toksicitātes pētījumos nav pierādīta atozibāna toksiska ietekme. Nav veikti pētījumi par auglību un agrīnu embrionālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktā).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav piemērojama.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Atozibāna klīnisku pētījumu laikā ir aprakstītas iespējamās nevēlamās blakusparādības mātēm. Kopumā nevēlamās blakusparādības bija 48% ar atozibānu ārstēto pacienu. Novērotās nevēlamās blakusparādības lielākoties bija vieglas. Visbiežāk sastopamā blakusparādība mātēm ir nelabums (14%).

Klīniskajos pētījumos nav konstatētas atozibāna specifiskas nevēlamas blakusparādības jaundzimušiem. Bērniem blaknes bija normas robežās, un to biežums bija līdzīgs placebo un β -mimētisku līdzekļu lietotāju grupās konstatētajam.

Zemāk minēto nevēlamo blakusparādību biežums tika noteikts, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10,000$ līdz $< 1/1,000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	reti
Imūnās sistēmas traucējumi				Alerģiska reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Hiperglikēmija		
Psihiskie traucējumi			Bezmiegs	
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes, reibonis		
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija, Karstuma viļņi		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Nelabums	Vemšana		
Ādas un zemādas audu bojājumi			Nieze, izsitumi	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības				Dzemdē asiņošana, dzemdes atonija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Reakcija injekcijas vietā	Drudzis	

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas lietošanas periodā ziņots par tādiem elpošanas traucējumiem kā aizdusa un plaušu tūska, īpaši saistībā ar vienlaicīgu citu tokolītisku līdzekļu, piemēram, kalcija antagonistu un beta mimētisku līdzekļu, lietošanu un/vai daudzgaļu grūtniecību.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tālr.: +371 67078400; fakss: +371 67078428. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Ir ziņots par dažiem atozibāna pārdozēšanas gadījumiem, kuros netika konstatētas nekādas īpašas pazīmes vai simptomi. Nav zināma īpaša terapija pārdozēšanas gadījumā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi ginekoloģiski līdzekļi; ATĶ kods: G02CX01.

Tractocile satur atozibānu (SNN) – sintētisku peptīdu ($[Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4, Orn^8]$ -oksitocīnu), kas ir cilvēka oksitocīna konkurējošs antagonists receptoru līmenī. Pētījumos ar žurkām un jūras cūciņām ir pierādīts, ka atozibāns saistās ar oksitocīna receptoriem, samazinot kontrakciju biežumu un dzemdes

muskulatūras tonusu un tādējādi nomācot dzemdes kontrakcijas. Ir pierādīts, ka atozibāns saistās arī ar vazopresīna receptoriem, tādējādi kavējot vazopresīna iedarbību. Dzīvniekiem atozibāna lietošana neizraisa kardiovaskulāru iedarbību.

Lietojot atozibāna ieteicamo devu priekšlaicīgu dzemdību gadījumā sievietēm, tas darbojas pretī dzemdes kontrakcijām un rada dzemdes atslābumu. Dzemdes atslābums pēc atozibāna lietošanas ir straujš – dzemdes kontrakcijas ievērojami mazinās 10 minūšu laikā, sasniedzot stabilu dzemdes atslābumu (≤ 4 kontrakcijas/stundā) uz 12 stundām.

III fāzes klīniskie pētījumi (CAP-001 pētījumi) ietver datus par 742 sievietēm, kam tika diagnosticētas priekšlaicīgas dzemdības 23.-33. augļa gestācijas nedēļā un nejaušināti izvēlēta vai nu atozibāna (atbilstoši šim marķējumam), vai β -agonista (pielāgojot devu) terapija.

Primārie galarezultāti: primārās efektivitātes rezultāts bija tā sieviešu proporcija, kas nedzemdēja un kam nebija nepieciešama alternatīva tokolīze 7 dienu laikā pēc ārstēšanas sākuma. Dati liecina, ka 59,6% ($n=201$) sieviešu, kam tika veikta atozibāna terapija, un 47,7% ($n=163$) sieviešu, kas tika ārstētas ar β -agonistu ($p=0,0004$), nedzemdēja un viņām nebija nepieciešama alternatīva tokolīze 7 dienu laikā pēc ārstēšanas sākuma. CAP-001 pētījumos terapijas neveiksmes iemesls galvenokārt bija sliktā panesība. Terapijas neveiksme nepietiekamas efektivitātes dēļ bija ievērojami biežāka ($p=0,0003$) atozibāna lietotāju grupā ($n=48$, 14,2%) nekā β -agonista terapijas grupā ($n=20$, 5,8%). CAP-001 pētījumos iespējamība nedzemdēt un nepieciešamība lietot alternatīvu tokolītisku terapiju 7 dienu laikā pēc ārstēšanas sākuma bija līdzīga atozibāna un β -mimētiska līdzekļa terapijas grupās sievietēm, kam augļa gestācijas vecums bija 24-28 nedēļas. Tomēr šī atrade ir balstīta uz ļoti mazu pētījuma grupu ($n=129$ pacientes).

Sekundārie galarezultāti: sekundārie efektivitātes rādītāji ietvēra sieviešu proporciju, kas nebija dzemdējušas 48 stundu laikā pēc ārstēšanas sākuma. Nebija atšķirības starp atozibāna un β -mimētiska līdzekļa lietotāju grupām attiecībā uz šo rādītāju.

Vidējais (SD) gestācijas vecums dzemdību brīdī abām grupām bija vienāds: 35,6 (3,9) nedēļas atozibāna grupā un 35,3 (4,2) nedēļas β -agonista grupā ($p=0,37$). Uzņemšana jaundzimušo intensīvās terapijas nodaļā (*Neonatal Intensive Care Unit – NICU*) bija vienlīdz bieža abām terapijas grupām (apm. 30%), tāpat kā uzturēšanās un elpināšanas terapijas ilgums. Vidējais (SD) dzimšanas svars bija 2491 (813) grami atozibāna grupā un 2461 (831) grami β -agonista grupā ($p=0,58$).

Kā redzams, atozibāna un β -agonista grupām augļa un mātes rezultāti neatšķīrās, bet klīniskie pētījumi nebija pietiekami apjomīgi, lai izslēgtu iespējamās atšķirības.

No 361 sievietes, kam tika veikta atozibāna terapija III fāzes pētījumu ietvaros, 73 tika veikta vismaz viena atkārtota ārstēšana, 8 – vismaz divas atkārtotas ārstēšanas un 2 – trīs atkārtotas ārstēšanas (skatīt 4.4. apakšpunktā).

Tā kā atozibāna lietošanas drošība un efektivitāte sievietēm, kam augļa gestācijas vecums ir mazāks par 24 pilnām nedēļām, nav pierādīta kontrolētos randomizētos pētījumos, šai paciešu grupai atozibāna terapija nav ieteicama (skatīt 4.3. apakšpunktā).

Placebo kontrolē veiktā pētījumā augļa/zīdaiņa mirstība bija 5/295 (1,7%) placebo grupā un 15/288 (5,2%) atozibāna grupā, no kuriem divi gadījumi bija piecu un astoņu mēnešu vecumā. 11 no 15 nāves gadījumos atozibāna grupā gestācijas vecums bija 20-24 nedēļas, lai arī šajā apakšgrupā pacienšu sadalījums bija nevienāds (19 sievietes atozibāna lietotāju grupā un 4 placebo grupā). Sievietēm, kam augļa gestācijas vecums bija lielāks par 24 nedēļām, augļa mirstības biežums neatšķīrās (1,7% placebo grupā un 1,5% atozibāna grupā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Veselām sievietēm, kam nebija grūtniecības un tika veikta atozibāna infūzija (10-300 mikrogrami/min. ne mazāk kā 12 stundu laikā), koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī palielinājās proporcionāli devai.

Tika konstatēts, ka klīrenss, sadales tilpums un eliminācijas pusperiods nav atkarīgi no devas.

Sievietēm, kam priekšlaicīgu dzemdību laikā tika veikta atozibāna infūzija (300 mikrogrami/min. 6-12 stundas), koncentrācija plazmā līdzsvara stāvoklī tika sasniegta vienas stundas laikā pēc infūzijas sākuma (vidēji 442 ± 73 ng/ml; robežās no 298 līdz 533 ng/ml).

Pēc infūzijas pabeigšanas koncentrācija plazmā strauji samazinājās; eliminācijas sākuma pusperiods (t_{α}) bija $0,21 \pm 0,01$ stunda, savukārt terminālais pusperiods (t_{β}) – $1,7 \pm 0,3$ stundas. Klīrensa vidējā vērtība bija $41,8 \pm 8,2$ litri/h. Vidējais sadales tilpums bija $18,3 \pm 6,8$ litri.

Grūtniecēm atozibāna saistīšanās ar plazmas proteīniem ir 46-48%. Nav zināms, vai būtiski atšķiras brīvā frakcija mātei un auglim. Atozibāns nenokļūst eritrocītos.

Atozibāns šķērso placentu. Pēc 300 mikrogrami/min. infūzijas veselām grūtniecēm normālā dzemdību laikā atozibāna koncentrācijas augļa/mātes proporcija bija 0,12.

Sieviešu plazmā un urīnā tika identificēti divi metabolīti. Galvenā metabolīta M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH₂⁹)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-oksitocīna) un atozibāna koncentrācijas plazmā proporcija bija 1,4 otrajā stundā un 2,8 infūzijas beigās. Nav zināms, vai M1 uzkrājas audos. Urīnā ir konstatēts tikai neliels atozibāna daudzums; tā koncentrācija urīnā ir apmēram 50 reižu mazāka nekā M1 koncentrācija. Ar izkārnījumiem izvadītā atozibāna proporcija nav zināma. Oksitocīna izraisītu dzemdes kontrakciju kavēšanā *in vitro* galvenā metabolīta M1 iedarbība ir apmēram desmit reižu vājāka nekā atozibāns. Metabolīts M1 nokļūst mātes pienā (skatīt 4.6. apakšpunktā). Nav atozibāna terapijas pieredzes pacientēm ar aknu vai nieru funkciju traucējumiem. Nieru traucējumu ārstēšanai deva nav pielāgojama, jo ar urīnu tiek izdalīts tikai neliels daudzums atozibāna. Ārstējot pacientes ar aknu funkciju traucējumiem, atozibāns jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā).

Nav ticams, ka sievietēm atozibāns kavē aknu citohroma P450 izoformas (skatīt 4.5. apakšpunktā).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Sistēmiska toksiska iedarbība netika novērota ne divu nedēļu intravenozas toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem, lietojot devas, kas bija apmēram 10 reizes lielākas par terapeitisko devu cilvēkam, ne trīs mēnešu toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem, lietojot līdz 20 mg/kg dienā s/c. Atozibāna lielākā subkutāni ievadītā deva, kas neradīja blaknes, bija apmēram divas reizes lielāka par terapeitisko devu cilvēkam.

Nav veikti pētījumi par auglību un agrīnu embrionālo attīstību. Reprodukcijas toksicitātes pētījumos, lietojot devas no implantācijas līdz vēlīnam grūtniecības periodam, netika pierādīta ietekme uz māti un augliem. Žurku augļi tika pakļauti apmēram četras reizes lielākai ietekmei nekā cilvēka auglis intravenozas infūzijas laikā sievietēm. Pētījumos ar dzīvniekiem tika pierādīta laktācijas kavēšana, kas bija paredzama, ņemot vērā to, ka tiek kavēta oksitocīna darbība.

Pētījumos *in vitro* un *in vivo* netika pierādīta ne atozibāna onkogenitāte, ne mutagenitāte.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts, 1M sālsskābe un ūdens injekcijām.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

Flakona saturs ir jāatšķaida tūlīt pēc flakona atvēršanas.

Atšķaidīts šķīdums intravenozai ievadīšanai jāizlieto 24 stundu laikā pēc pagatavošanas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas ietekmes.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3 apakšpunktā

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Viens flakons satur 5 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai, kas atbilst 37,5 mg atozibāna. Bezkrāsaina, caurspīdīga borosilikāta (I hidrolītiskās klases) stikla flakonī, kas cieši noslēgti ar pelēku silikonizētu bromobutila gumijas I tipa aizbāzni un alumīnija vāciņu ar noņemamu polipropilēna virsmu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms lietošanas flakonī vizuāli jāpārbauda, lai konstatētu sīkās daļiņas un krāsas pārmaiņas.

Šķīduma intravenozām infūzijām pagatavošana:

Intravenozai infūzijai, kas sekos pēc *bolus* veida injekcijas Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai jāatšķaida ar kādu no turpmāk minētiem šķīdumiem:

- 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu;
- Ringera laktāta šķīdumu;
- 5% glikozes šķīdumu.

No 100 ml infūzijas maisa izvilkt ar šļirci un izliet 10 ml šķīduma. Aizstāt to ar 10 ml Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai, kas paņemts no diviem 5 ml flakoniem, lai iegūtā koncentrācija būtu 75 mg atozibāna 100 ml.

Atšķaidītās zāles ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums, kas nesatur sīkas daļiņas.

Slodzes infūzija tiek veikta, ievadot iepriekš pagatavoto šķīdumu ar ātrumu 24 ml/stundā (t.i., 18 mg/h) ne mazāk kā 3 stundu laikā dzemdību nodaļā atbilstošā mediķu uzraudzībā. Pēc trim stundām infūzijas ātrumu samazina līdz 8 ml/stundā.

Lai turpinātu infūziju, tādā pat veidā sagatavo jaunu 100 ml infūzijas maisu.

Ja lieto cita tilpuma infūzijas maisu, tad šķīduma pagatavošanai nepieciešams veikt proporcionālus aprēķinus.

Lai panāktu devas precīzu ievadīšanu, ieteicams lietot kontrolējamu infūzijas ierīci, lai noregulētu plūsmas ātrumu pilienos/min. Intravenozu mikropilienu kamera var nodrošināt piemērotu infūzijas ātruma diapazonu Tractocile ieteicamās devas ievadīšanai.

Ja nepieciešams vienlaikus intravenozi ievadīt citas zāles, tad jāsadala intravenozais katetrs vai jāizvēlas cita vieta zāļu intravenozai ievadīšanai. Tas ļauj ilgstoši un neatkarīgi kontrolēt infūzijas ātrumu.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dānija
Tel: +45 88 33 88 34

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/124/002

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 20. janvāris
Pirmās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 20. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kurš(-i) atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2 apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml šķīdums injekcijām
atosibanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens 0,9 ml flakons satur 6,75 mg atoizibāna (acetāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts, sāļsskābe, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
(6,75 mg/0,9 ml)
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai intravenozai ievadīšanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.
Šķīdums jālieto tūlīt pēc flakona atvēršanas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI

**IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA
PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dānija
Tel: +45 88 33 88 34

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/124/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml injekcijas
atosibanum
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

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

6. CITS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
atosibanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens 5 ml flakons satur 37,5 mg atozibāna (acetāta formā).
Katrs ml šķīduma flakons satur 7,5 mg atozibāna.

3. PALĪGVIELU SARAĶSTS

Mannīts, sāļsskābe, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
(7,5 mg/ml)
Pēc atšķaidīšanas atbilstoši norādījumiem koncentrācija ir 0,75 mg/ml.
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai intravenozai ievadīšanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.
Atšķaidīts šķīdums jāizlieto 24 stundu laikā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ferring Pharmaceuticals A/S
Amager Strandvej 405
2770 Kastrup
Dānija
Tel: +45 88 33 88 34

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/124/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tractocile 37,5 mg/5 ml sterils koncentrāts
atosibanum
i.v.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

5 ml (7,5 mg/ ml)

6. CITS

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml šķīdums injekcijām atosibanum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt savam ārstam, vecmātei vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējiēt ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tractocile un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tractocile lietošanas
3. Kā lietot Tractocile
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tractocile
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Tractocile un kādam nolūkam tās lieto

Tractocile satur atozibānu. Tractocile var lietot, lai attālinātu Jūsu vēl nedzimušā bērna priekšlaicīgu piedzimšanu. Tractocile lieto pieaugušām sievietēm, kuras ir 24. līdz 33. grūtniecības nedēļā.

Tractocile samazina kontrakcijas Jūsu dzemdē (*uterus*). To biežums arī ir mazāks. Jūsu ķermenī tiek bloķēts dabīgais hormons, ko sauc par „oksitocīnu”, efekts, kas izraisa dzemdes (*uterus*) kontrakcijas.

2. Kas Jums jāzina pirms Tractocile lietošanas

Nelietojiet Tractocile šādos gadījumos

- ja Jums vēl nav iestājusies 24. grūtniecības nedēļa;
- ja Jūsu grūtniecības laiks pārsniedz 33. nedēļas;
- ja Jums ir nogājis ūdens (priekšlaicīgs plēves plīsums) un ir iestājusies 30. grūtniecības nedēļa vai ja Jūsu grūtniecības laiks ir vēl ilgāks;
- ja Jūsu vēl nedzimušajam bērnam (*foetus*) nav normāls sirds ritms;
- ja Jums ir dzemdes asiņošana un Jūsu ārsts vēlas, lai dzemdības notiktu nekavējoties;
- ja Jums ir tā sauktā „smagā preeklampsija” un Jūsu ārsts vēlas, lai dzemdības notiktu nekavējoties. Smaga preeklampsija ir tad, kad Jums ir ļoti augsts asinsspiediens, šķidruma aizture un/vai olbaltums urīnā;
- ja Jums ir tā sauktā „eklampsija”, kas ir līdzīga „smagajai preeklampsijai”, bet bez tam būtu arī lēkmes (krampji). Tas nozīmē, ka nepieciešams dzemdēt nekavējoties;
- ja Jūsu vēl nedzimušais bērns ir gājis bojā;
- ja Jums ir dzemdes (*uterus*) infekcija vai ir aizdomas par to;
- ja placenta noslēdz dzemdību ceļus;
- ja placenta ir atslāņojusies no dzemdes sienas;
- ja Jūsu vai Jūsu vēl nedzimušā bērna stāvoklis grūtniecības turpināšanai tiek uzskatīts par bīstamu;
- ja Jums ir alerģija pret atozibānu vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu

Nelietot Tractocile, ja kāds no iepriekšminētajiem gadījumiem attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināta, konsultējiēt ar savu ārstu, vecmāti vai farmaceitu, pirms uzsākat lietot Tractocile.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Tractocile lietošanas sazinieties ar savu ārstu, vecmāti vai farmaceitu:

- ja Jums ir aizdomas, ka Jums ir nogājis ūdens (priekšlaicīgs plēves plīsums);

- ja Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi;
- ja Jūs esat 24. – 27. grūtniecības nedēļā;
- ja Jums ir daudzaugļu grūtniecība;
- ja kontrakcijas atkārtojas, Tractocile terapiju var atkārtot vēl līdz trīs reizēm;
- ja auglis ir neatbilstoši mazs grūtniecības laikam;
- pēc bērna piedzimšanas Jūsu dzemde var būt mazāk spējīga sarauties. Tas var izraisīt asiņošanu;
- ja Jūs esat stāvoklī ar vairāk kā vienu augli un/vai lietojat zāles, kas var aizkavēt bērna dzimšanu, kā zāles pret paaugstinātu asinsspiedienu. Tas var palielināt plaušu tūskas risku(šķidruma uzkrāšanos plaušās)

Ja kāds no iepriekšminētajiem gadījumiem attiecas uz Jums (vai arī Jūs neesat pārliecināta), konsultējieties ar ārstu, vecmāti vai farmaceitu, pirms uzsākat lietot Tractocile!

Bērni un pusaudži

Tractocile nav pētīts par 18 gadiem jaunākām grūtniecēm.

Citas zāles un Tractocile

Pastāstiet savam ārstam, vecmātei vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat ar krūti iepriekšējo bērnu, Tractocile lietošanas laikā Jums jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

3. Kā lietot Tractocile

Tractocile lieto slimnīcās, un tās ievada ārsts, medmāsa vai vecmāte. Viņi noteiks, kāda deva Jums ir nepieciešama. Viņi arī pārliecināsies, ka šķidrums ir dzidr un nesatur sīkas daļiņas.

Tractocile ievada vēnā (intravenozi) trīs secīgos posmos:

- Pirmā injekcija 6,75 mg 0,9 ml tiks lēni injicēta vēnā vienas minūtes laikā.
- Tiks veikta nepārtraukta infūzija (pilināšana), ievadot 18 mg/stundā 3 stundas.
- Tad tiks veikta nepārtraukta infūzija (pilināšana), ievadot 6 mg/stundā līdz 45 stundām, vai līdz mazinājušās kontrakcijas.

Ārstēšanas kopējais ilgums nedrīkst pārsniegt 48 stundas.

Ja kontrakcijas atkārtojas, var veikt Tractocile terapijas nākamo ciklu. Ārstēšanu ar Tractocile var atkārtot līdz trīs reizēm.

Ārstēšanas laikā ar Tractocile var tikt kontrolētas Jūsu kontrakcijas un Jūsu augļa sirds ritms.

Grūtniecības laikā ieteicams veikt ne vairāk kā trīs atkārtotas terapijas ciklus.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Mātei novērotās blakusparādības parasti bija vieglas. Nav zināmas blakusparādības auglim vai jaundzimušajam.

Lietojot šīs zāles tika novērotas sekojošas blakusparādības:

Ļoti bieži (ietekmē vairāk nekā 1 cilvēku no 10):

- slikta dūša (nelabums).

Bieži (ietekmē mazāk nekā 1 cilvēku no 10):

- galvassāpes;

- reibonis;
- karstuma viļņi;
- slikta dūša (vemšana);
- ātra sirdsdarbība;
- zems asinsspiediens. Var būt arī reiboņi;
- reakcija injekcijas vietā;
- augsts cukura līmenis asinīs;

Retāk (ietekmē mazāk nekā 1 cilvēku no 100):

- augsta temperatūra (drudzis);
- grūtības aizmigt (bezmiegs);
- nieze;
- izsitumi.

Reti (ietekmē mazāk nekā 1 cilvēku no 1,000):

- Jūsu dzemde var būt mazāk spējīga sarauties pēc bērna piedzimšanas. Tas var izraisīt asiņošanu;
- alerģiska reakcija.

Iespējams elpas trūkums vai plaušu tūska (šķidruma uzkrāšanos plaušās), īpaši ja Jums ir vairākaugļu grūtniecība un/vai lietojat zāles kas var aizkavēt bērna dzimšanu, kā zāles pret paaugstinātu asinsspiedienu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, vecmāti vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tālr.: +371 67078400; fakss: +371 67078428. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tractocile

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma pēc „Der. līdz” vai “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ja flakons ir atvērts, zāles jālieto nekavējoties.

Nelietot šīs zāles, ja pirms lietošanas ievērojot sīkas daļiņas vai krāsas pārmaiņas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tractocile satur

- Aktīvā viela ir atozibāns.
- Katrs flakons ar 6,75 mg/0,9 ml Tractocile šķīdumu injekcijām satur atozibāna acetātu, kas atbilst 6,75 mg atozibāna 0,9 ml.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, sāļsskābe un ūdens injekcijām.

Tractocile ārējais izskats un iepakojums

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml šķīdums injekcijām ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums, kas nesatur sākas daļiņas. Viens iepakojums satur vienu flakonu ar 0,9 ml šķīduma.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Ferring Pharmaceuticals A/S

Amager Strandvej 405

2770 Kastrup

Dānija

Tel: +45 88 33 88 34

Ražotājs:

Ferring GmbH

Wittland 11

D-24109 Kiel

Vācija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

Ferring N.V.

Tel/Tél: +32 53 72 92 00

ferringnvsa@ferring.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

ferringnvsa@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 Lægemedler 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

Norge

Ferring Legemidler AS

Tlf: +47 22 02 08 80

mail@oslo.ferring.com

Ελλάδα

Ferring Ελλάς ΜΕΠΕ

Τηλ: +30 210 68 43 449

Österreich

Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H

Tel: +43 1 60 8080

office@ferring.at

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Šī informācija ir paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes speciālistiem:
(skatīt arī 3. punktu).

Lietošanas instrukcija

Pirms Tractocile lietošanas šķīdums jāpārbauda, lai pārlicinātos, ka tas ir dzidrs un tajā nav sīku daļiņu.

Tractocile ievada intravenozi trīs secīgos posmos:

- Pirmā injekcija 6,75 mg 0,9 ml intravenozi tiks lēni injicēta vēnā vienas minūtes laikā.
- Tiks veikta nepārtraukta infūzija, ievadot 24 ml/stundā 3 stundas.
- Tad tiks veikta nepārtraukta infūzija, ievadot 8 ml/stundā līdz 45 stundām, vai līdz mazinājušās kontrakcijas.

Ārstēšanas kopējais ilgums nedrīkst pārsniegt 48 stundas. Ja kontrakcijas atkārtojas, var veikt Tractocile terapijas nākamo ciklu. Grūtniecības laikā ieteicams veikt ne vairāk kā trīs atkārtotas terapijas ciklus.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Tractocile 37,5 mg/5 ml infūziju šķīduma koncentrāts atosibanum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt savam ārstam, vecmātei vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējiēt ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tractocile un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tractocile lietošanas
3. Kā lietot Tractocile
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tractocile
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Tractocile un kādam nolūkam tās lieto

Tractocile satur atozibānu. Tractocile var lietot, lai attālinātu Jūsu vēl nedzimušā bērna priekšlaicīgu piedzimšanu. Tractocile lieto pieaugušām sievietēm, kuras ir 24. līdz 33. grūtniecības nedēļā.

Tractocile samazina kontrakcijas Jūsu dzemdē (*uterus*). To biežums arī ir mazāks. Jūsu ķermenī tiek bloķēts dabīgais hormons, ko sauc par „oksitocīnu”, efekts, kas izraisa dzemdes (*uterus*) kontrakcijas.

2. Kas Jums jāzina pirms Tractocile lietošanas

Nelietojiet Tractocile šādos gadījumos

- ja Jums vēl nav iestājusies 24. grūtniecības nedēļa;
- ja Jūsu grūtniecības laiks pārsniedz 33. nedēļas;
- ja Jums ir nogājis ūdens (priekšlaicīgs plēves plīsums) un ir iestājusies 30. grūtniecības nedēļa vai ja Jūsu grūtniecības laiks ir vēl ilgāks;
- ja Jūsu vēl nedzimušajam bērnam (*foetus*) nav normāls sirds ritms;
- ja Jums ir dzemdes asiņošana un Jūsu ārsts vēlas, lai dzemdības notiktu nekavējoties;
- ja Jums ir tā sauktā „smagā preeklampsija” un Jūsu ārsts vēlas, lai dzemdības notiktu nekavējoties. Smaga preeklampsija ir tad, kad Jums ir ļoti augsts asinsspiediens, šķidrums aizture un/vai olbaltums urīnā;
- ja Jums ir tā sauktā „eklampsija”, kas ir līdzīga „smagajai preeklampsijai”, bet bez tam būtu arī lēkmes (krampji). Tas nozīmē, ka nepieciešams dzemdēt nekavējoties;
- ja Jūsu vēl nedzimušais bērns ir gājis bojā;
- ja Jums ir dzemdes (*uterus*) infekcija vai ir aizdomas par to;
- ja placenta noslēdz dzemdību ceļus;
- ja placenta ir atslāņojusies no dzemdes sienas;
- ja Jūsu vai Jūsu vēl nedzimušā bērna stāvoklis grūtniecības turpināšanai tiek uzskatīts par bīstamu
- ja Jums ir alerģija pret atozibānu vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Nelietot Tractocile, ja kāds no iepriekšminētajiem gadījumiem attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināta, konsultējiēt ar savu ārstu, vecmāti vai farmaceitu, pirms uzsākat lietot Tractocile.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Tractocile lietošanas sazinieties ar savu ārstu, vecmāti vai farmaceitu:

- ja Jums ir aizdomas, ka Jums ir nogājis ūdens (priekšlaicīgs plēves plīsums);
- ja Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi;
- ja Jūs esat 24. – 27. grūtniecības nedēļā;
- ja Jums ir daudzaugļu grūtniecība;
- ja kontrakcijas atkārtojas, Tractocile terapiju var atkārtot vēl līdz trīs reizēm;
- ja Jūsu vēl nedzimušais bērns ir neatbilstoši mazs grūtniecības laikam;
- pēc bērna piedzimšanas Jūsu dzemde var būt mazāk spējīga sarauties. Tas var izraisīt asiņošanu;
- ja Jūs esat stāvoklī ar vairāk kā vienu augli un/vai lietojat zāles kas var aizkavēt bērna dzimšanu, kā zāles pret paaugstinātu asinsspiedienu. Tas var palielināt plaušu tūskas risku. (šķidrums uzkrāšanos plaušās)

Ja kāds no iepriekšminētajiem gadījumiem attiecas uz Jums (vai arī Jūs neesat pārliecināta), konsultējieties ar ārstu, vecmāti vai farmaceitu, pirms uzsākat lietot Tractocile.

Bērni un pusaudži

Tractocile nav pētīts par 18 gadiem jaunākām grūtniecēm.

Citas zāles un Tractocile

Pastāstiet savam ārstam, vecmātei vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat ar krūti iepriekšējo bērnu, Tractocile lietošanas laikā Jums jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

3. Kā lietot Tractocile

Tractocile lieto slimnīcās, un tās ievada ārsts, medmāsa vai vecmāte. Viņi noteiks, kāda deva Jums ir nepieciešama. Viņi arī pārliecināsies, ka šķīdums ir tīrs un nesatur sīkas daļiņas.

Tractocile ievada vēnā (intravenozi) trīs secīgos posmos:

- Pirmā injekcija 6,75 mg 0,9 ml tiks lēni injicēta vēnā vienas minūtes laikā;
- Tiks veikta nepārtraukta infūzija (pilināšana), ievadot 18 mg/stundā 3 stundas.
- Tad tiks veikta nepārtraukta infūzija (pilināšana), ievadot 6 mg/stundā līdz 45 stundām, vai līdz mazinājušās kontrakcijas.

Ārstēšanas kopējais ilgums nedrīkst pārsniegt 48 stundas.

Ja kontrakcijas atkārtojas, var veikt Tractocile terapijas nākamo ciklu. Ārstēšanu ar Tractocile var atkārtot līdz trīs reizēm.

Ārstēšanas laikā ar Tractocile var tikt kontrolētas Jūsu kontrakcijas un Jūsu augļa sirds ritms.

Grūtniecības laikā ieteicams veikt ne vairāk kā trīs atkārtotas terapijas ciklus.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, lai gan ne visiem tās ir novērotas. Mātei novērotās blakusparādības parasti bija vieglas. Nav zināmas blakusparādības auglim vai jaundzimušajam.

Lietojot šīs zāles tika novērotas sekojošas blakusparādības:

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 cilvēku no 10):

- slikta dūša (nelabums).

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10):

- galvassāpes;
- reibonis;
- karstuma viļņi;
- slikta dūša (vemšana);
- ātra sirdsdarbība;
- zems asinsspiediens. Var būt arī reiboņi;
- reakcija injekcijas vietā;
- augsts cukura līmenis asinīs.

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100):

- augsta temperatūra (drudzis);
- grūtības aizmigt (bezmiegs);
- nieze;
- izsitumi.

Reti (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 1000):

- Jūsu dzemde var būt mazāk spējīga sarauties pēc bērna piedzimšanas. Tas var izraisīt asiņošanu.
- alerģiska reakcija.

Iespējams elpas trūkums vai plaušu tūska (šķidruma uzkrāšanos plaušās), īpaši ja Jums ir vairākaugļu grūtniecība un/vai lietojat zāles, kas var aizkavēt bērna dzimšanu, kā zāles pret paaugstinātu asinsspiedienu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas blakusparādībām, konsultējieties ar ārstu, vecmāti vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tālr.: +371 67078400; fakss: +371 67078428. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tractocile

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma pēc „Der. līdz” vai “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Atšķaidītais šķīdums intravenozai lietošanai jāizlieto 24 stundu laikā no tā sagatavošanas. Nelietot šīs zāles, ja pirms lietošanas ievērojat sīkas daļiņas vai krāsas pārmaiņas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tractocile satur

- Aktīvā viela ir atozibāns.
- Katrs 37,5 mg/5 ml Tractocile infūziju šķīduma koncentrāta flakons satur atozibāna acetātu, kas atbilst 37,5 mg atozibāna 5 ml.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, sāļsskābe un ūdens injekcijām.

Tractocile ārējais izskats un iepakojums

Tractocile 37,5 mg/5 ml infūziju šķīduma koncentrāts ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums, kas nesatur sākas daļiņas. Viens iepakojums satur vienu flakonu ar 5 ml šķīduma.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Ferring Pharmaceuticals A/S

Amager Strandvej 405

2770 Kastrup

Dānija

Tel: +45 88 33 88 34

Ražotājs:

Ferring GmbH

Wittland 11

D-24109 Kiel

Vācija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

Ferring N.V.

Tel/Tél: +32 53 72 92 00

ferringnvsa@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

ferringnvsa@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 Lægemedler 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

Norge

Ferring Legemidler AS

Tlf: +47 22 02 08 80

mail@oslo.ferring.com

Ελλάδα

Ferring Ελλάς ΜΕΠΕ

Τηλ: +30 210 68 43 449

Österreich

Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H

Tel: +43 1 60 8080

office@ferring.at

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Šī informācija ir paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes speciālistiem:

(skatīt arī 3. punktu).

Lietošanas instrukcija

Pirms Tractocile lietošanas šķīdums jāpārbauda, lai pārlicinātos, ka tas ir dzidrs un tajā nav sīku daļiņu.

Tractocile ievada intravenozi trīs secīgos posmos:

- Pirmā injekcija 6,75 mg 0,9 ml intravenozi tiks lēni injicēta vēnā vienas minūtes laikā.
- Tiks veikta nepārtraukta infūzija, ievadot 24 ml/stundā 3 stundas.
- Tad tiks veikta nepārtraukta infūzija, ievadot 8 ml/stundā līdz 45 stundām, vai līdz mazinājušās kontrakcijas.

Ārstēšanas kopējais ilgums nedrīkst pārsniegt 48 stundas. Ja kontrakcijas atkārtojas, var veikt Tractocile terapijas nākamo ciklu. Grūtniecības laikā ieteicams veikt ne vairāk kā trīs atkārtotas terapijas ciklus.

Intravenozās infūzijas sagatavošana

Šķīdums intravenozai infūzijai tiek sagatavots, atšķaidot Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrātu infūziju šķīduma sagatavošanai ar 0,9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu, Ringera laktāta šķīdumu vai 5% m/tilp. glikozes šķīdumu. To veic, no 100 ml infūzijas maisa ievēkot šādi: 10 ml šķīduma un aizstājot to ar 10 ml Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai no diviem 5 ml flakoniem, lai iegūtā koncentrācija būtu 75 mg atozibāna 100 ml. Ja lieto cita tilpuma infūzijas maisu, tad šķīduma pagatavošanai nepieciešams veikt proporcionālus aprēķinus.

Tractocile nedrīkst sajaukt kopā ar citām zālēm infūzijas maisā.