

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka z 0,9 ml roztworu zawiera 6,75 mg atozybanu (w postaci octanu)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)
Przezroczysty, bezbarwny roztwór bez cząstek stałych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tractocile jest wskazany do hamowania przedwczesnej czynności porodowej u dorosłych kobiet w ciąży, jeśli:

- w okresie 30 minut występują co najmniej 4 regularne, trwające co najmniej 30 sekund skurcze macicy,
- rozwarcie szyjki macicy wynosi od 1 do 3 cm (u pierworódek od 0 do 3 cm), a skrócenie szyjki macicy $\geq 50\%$,
- wiek ciąży wynosi od 24 do 33 pełnych tygodni,
- tętno płodu jest prawidłowe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie produktem Tractocile powinien rozpocząć i prowadzić lekarz doświadczony w leczeniu kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym.

Tractocile jest podawany dożylnie w trzech następujących po sobie etapach: dawka początkowa w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (w bolusie - 6,75 mg) z użyciem produktu Tractocile 6,75 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań, po której natychmiast stosuje się ciągły wlew dożylny w wysokiej dawce (dawka nasycająca 300 mikrogramów/min) produktu Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, przez 3 godziny, po czym kontynuuje się wlew dożylny w niższej dawce produktu Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (dawka podtrzymująca 100 mikrogramów/min) w czasie do 45 godzin. Czas leczenia nie powinien przekraczać 48 godzin. Całkowita dawka podana w trakcie pełnego kursu leczenia produktem Tractocile nie powinna być większa niż 330,75 mg atozybanu.

Leczenie w postaci początkowej dawki w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (w bolusie) należy rozpocząć możliwie jak najszybciej po rozpoznaniu zagrażającego porodu przedwczesnego. Natychmiast po wstrzyknięciu początkowej dawki należy zastosować wlew dożylny (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji). W przypadku utrzymywania się skurczów macicy w trakcie stosowania produktu Tractocile, należy rozważyć inny sposób leczenia.

Poniższa tabela przedstawia schemat dawkowania w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) i następującym po nim wlewie dożylnym:

Faza	Sposób postępowania	Szybkość wlewu	Dawka atozybanu
1	0,9 ml w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) wstrzyknięcie podane w ciągu 1 minuty	nie dotyczy	6,75 mg
2	3 godzinny wlew dożylny nasycający	24 ml/godz. (300 µg/min.)	54 mg
3	Trwający do 45 godzin wlew dożylny podtrzymujący	8 ml/godz. (100 µg/min.)	do 270 mg

Ponawianie leczenia:

W przypadku konieczności powtórzenia leczenia atozybanem, należy je również rozpocząć od wstrzyknięcia dawki początkowej w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) produktu Tractocile 6,75 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań, a następnie zastosować wlew dożylny produktu Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Brak doświadczenia klinicznego w leczeniu atozybanem pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Nie wydaje się, aby zaburzenia czynności nerek uzasadniały modyfikację dawki, ponieważ tylko niewielka ilość atozybanu jest wydzielana z moczem. U pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby atozyban należy stosować ostrożnie.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Tractocile u kobiet w ciąży w wieku poniżej 18 lat.

Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Tractocile nie wolno stosować w następujących przypadkach:

- wiek ciążowy poniżej 24 lub powyżej 33 pełnych tygodni,
- przedwczesne pęknięcie błon płodowych w ciąży trwającej powyżej 30 tygodni,
- zaburzenia tętna płodu,
- przedporodowy krwotok maciczny wymagający natychmiastowego porodu,
- rzucawka lub ciężki stan przedrzucawkowy wymagające porodu,
- wewnątrzmaciczna śmierć płodu,
- podejrzenie zakażenia wewnątrzmacicznego,
- łożysko przodujące,
- przedwczesne oddzielenie się łożyska,
- jakiegokolwiek inny stan matki lub płodu, w którym podtrzymywanie ciąży jest niebezpieczne,
- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Gdy atozyban jest stosowany u pacjentek, u których nie można wykluczyć przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, korzyści z opóźnienia porodu powinny być oszacowane w stosunku do ryzyka zapalenia błon płodowych.

Brak doświadczenia klinicznego w leczeniu atozybanem pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Nie wydaje się, aby zaburzenia czynności nerek uzasadniały modyfikację dawki, ponieważ tylko

niewielka ilość atozybanu jest wydzielana z moczem. U pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność przy stosowaniu atozybanu (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Jest tylko ograniczone doświadczenie kliniczne w stosowaniu atozybanu w ciążach mnogich oraz u pacjentek, u których wiek ciążowy wynosi od 24 do 27 tygodni, z powodu małej liczby leczonych pacjentek. Korzyść z zastosowania atozybanu w tych podgrupach jest więc niepewna.

Ponawianie leczenia produktem Tractocile jest możliwe, jednak doświadczenie kliniczne z wielokrotnym ponawianiem terapii, do trzech powtórzeń, jest ograniczone (patrz punkt 4.2).

W przypadku wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu decyzja o kontynuowaniu lub ponownym podaniu produktu Tractocile zależy od oceny dojrzałości płodu.

Podczas podawania atozybanu oraz w przypadku utrzymywania się skurczów macicy zaleca się monitorowanie czynności skurczowej macicy i tętna płodu.

Jako antagonist oksytocyny, atozyban może teoretycznie ułatwiać wiotczenie macicy i krwawienie poporodowe, dlatego też należy kontrolować stopień utraty krwi po porodzie. Jednak w trakcie badań klinicznych nie stwierdzano nieprawidłowego obkurczania się macicy po porodzie.

Ciąża mnoga i produkty lecznicze o działaniu tokolitycznym, takie jak antagoniści kanału wapniowego i beta-mimetyki, mogą zwiększyć ryzyko obrzęku płuc. Dlatego atozyban powinien być stosowany ostrożnie w przypadku ciąży mnogiej i (lub) równoczesnego podawania innych produktów leczniczych o działaniu tokolitycznym (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie wydaje się, aby atozyban wchodził w zależne od cytochromu P450 interakcje z innymi lekami, ponieważ w badaniach *in vitro* wykazano, że atozyban nie jest substratem dla systemu cytochromu P450 i nie hamuje enzymów cytochromu P450 biorących udział w metabolizmie leków.

Przeprowadzono badania interakcji z betametazonem i labetalolem u zdrowych ochotniczek. Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji pomiędzy atozybanem i betametazonem lub labetalolem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Atozyban należy stosować tylko wtedy, gdy zagrażający poród przedwczesny rozpoznano pomiędzy 24. i 33. ukończonym tygodniem ciąży. Jeśli w trakcie ciąży kobieta karmi piersią urodzone wcześniej dziecko, to w czasie leczenia produktem Tractocile należy przerwać karmienie piersią, ponieważ uwalnianie oksytocyny podczas karmienia piersią może wzmacniać kurczliwość macicy i może neutralizować efekt leczenia tokolitycznego.

W badaniach klinicznych z użyciem atozybanu nie stwierdzono żadnego wpływu na karmienie piersią. Wykazano, że małe ilości atozybanu przechodzą z osocza do mleka kobiet karmiących piersią.

Badania toksyczności dla zarodka i (lub) płodu nie wykazały toksycznego działania atozybanu. Nie prowadzono badań nad płodnością i wczesnym rozwojem zarodkowym (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Możliwe działania niepożądane atozybanu zostały określone dla matek leczonych atozybanem w ramach badań klinicznych. W sumie u 48% pacjentek leczonych atozybanem w ramach badań klinicznych wystąpiły objawy niepożądane. Obserwowane działania niepożądane miały zazwyczaj umiarkowane nasilenie. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u matek są nudności (14%).

U noworodków badania kliniczne nie ujawniły żadnych specyficznych działań niepożądanych atozybanu. U niemowląt objawy niepożądane mieściły się w zakresie normalnie występujących odchyłeń i były porównywalne co do częstości z tymi, które występowały w grupach z placebo i beta-mimetykami.

Częstość wymienionych poniżej działań niepożądanych określona jest zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymienione są w kolejności według zmniejszającego się nasilenia.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiperglikemia		
Zaburzenia psychiczne			Bezsenność	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, zawroty głowy		
Zaburzenia serca		Tachykardia		
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie, uderzenia gorąca		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Świąd, wysypka	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Krwotok maciczny, atonia macicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Gorączka	

Dane uzyskanie po dopuszczeniu do obrotu

Po dopuszczeniu do obrotu zgłaszane były zaburzenia oddechowe, takie jak duszność i obrzęk płuc, zwłaszcza w powiązaniu z równoczesnym podawaniem innych produktów leczniczych o działaniu tokolitycznym, jak antagoniści kanału wapniowego i beta-mimetyki, i (lub) u kobiet z ciążą mnogą.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W odnotowanych kilku przypadkach przedawkowania atozybanu nie stwierdzono występowania specyficznych objawów. Nie jest znane specyficzne leczenie w przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki ginekologiczne, kod ATC: G02CX01

Tractocile zawiera atozyban (INN), syntetyczny peptyd ($[Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4, Orn^8]$ -oxytocin) będący konkurencyjnym antagonistą ludzkiej oksytocyny na poziomie receptorowym. Wykazano, że u szczurów i

świnek morskich atozyban łączy się z receptorami oksytocyny, zmniejszając częstość skurczów i napięcie mięśni macicy, przez co osłabia czynność skurczową macicy. Wykazano również, że atozyban łączy się z receptorami wazopresyny, zmniejszając jej działanie. U zwierząt atozyban nie wykazywał wpływu na układ krążenia.

U kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym, atozyban, w zalecanych dawkach, przeciwdziała skurczom macicy i indukuje stan spoczynkowy macicy. Relaksacja macicy po podaniu atozybanu następuje szybko, skurcze macicy zostają znacząco zredukowane w ciągu 10 minut, a osiągnięty stan spoczynkowy macicy (≤ 4 skurcze/godzinę) pozostaje stabilny przez 12 godzin.

Badania kliniczne III fazy (badania CAP-001) zawierają dane dotyczące 742 kobiet, u których rozpoznano zagrażający poród przedwczesny pomiędzy 23. a 33. tygodniem ciąży, i które dobrano losowo do otrzymywania albo atozybanu (zgodnie z tym schematem dawkowania), albo β -agonisty (we właściwie określonych dawkach).

Pierwszorzędowy punkt oceny końcowej: pierwszorzędowym kryterium skuteczności był odsetek kobiet, u których nie doszło do porodu przedwczesnego i które nie wymagały innego leczenia tokolitycznego w czasie 7 dni od rozpoczęcia leczenia. Dane wykazują, że u 59,6% (n=201) i 47,7% (n=163) kobiet leczonych odpowiednio atozybanem i β -agonistą nie doszło do porodu przedwczesnego, i że kobiety te nie wymagały innego leczenia tokolitycznego w czasie 7 dni od rozpoczęcia leczenia. Większość niepowodzeń leczniczych w badaniu CAP-001 była spowodowana złą tolerancją. Niepowodzenia lecznicze spowodowane niewystarczającą skutecznością były znacząco (p=0.0003) częstsze w grupie kobiet leczonych atozybanem (n=48, 14,2%), niż w grupie kobiet leczonych β -agonistą (n=20, 5,8%).

W badaniu CAP-001, prawdopodobieństwo, że w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia nie dojdzie do porodu i nie będzie wymagane inne leczenie tokolityczne było podobne u kobiet leczonych atozybanem i beta-mimetykami, których ciąża trwała od 24 do 28 tygodni. Jednak wniosek ten oparty jest na bardzo małej próbie (n=129 pacjentek).

Drugorzędowy punkt oceny końcowej: drugorzędowe parametry skuteczności obejmowały odsetek kobiet, u których nie doszło do porodu w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia. Nie było różnicy pomiędzy grupami z atozybanem i beta-mimetykami w odniesieniu do tego parametru.

Średni (SD) wiek ciążowy w czasie porodu był taki sam w dwóch grupach: 35,6 (3,9) i 35,3 (4,2) tygodnia odpowiednio w grupach z atozybanem i β -agonistą (p=0,37). Odsetek przyjęć na oddział intensywnej terapii noworodków był podobny w obu grupach leczniczych (około 30%), podobnie jak czas pobytu i wspomaganie wentylacji. Średnia (SD) masa urodzeniowa wynosiła 2491 (813) gramów w grupie z atozybanem i 2461 (831) gramów w grupie z β -agonistą (p=0,58).

Wyniki badań płodów i matek nie wykazały różnic pomiędzy grupami z atozybanem i β -agonistą, ale badania kliniczne były niewystarczające, aby wykluczyć możliwe różnice.

Z 361 kobiet leczonych atozybanem w badaniach III fazy, 73 były leczone ponownie co najmniej jeden raz, 8 było leczonych ponownie co najmniej 2 razy i 2 były leczone ponownie 3 razy (patrz punkt 4.4).

Ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność stosowania atozybanu u kobiet, których ciąża trwa krócej niż 24 pełne tygodnie, nie zostały ustalone w kontrolowanych badaniach losowych, leczenie tej grupy pacjentek atozybanem nie jest wskazane (patrz punkt 4.3).

W badaniu z kontrolą placebo było 5/295 (1,7%) zgonów płodów/dzieci w grupie z placebo i 15/288 (5,2%) w grupie z atozybanem, z których dwa nastąpiły w piątym i ósmym miesiącu życia. Jedenaście spośród 15 zgonów w grupie z atozybanem miało miejsce w ciążach trwających od 20 do 24 tygodni, jednak w tej podgrupie rozkład pacjentek był nierówny, (19 kobiet w grupie z atozybanem, 4 w grupie z placebo). U kobiet, u których ciąża trwała dłużej niż 24 tygodnie, nie było różnic w umieralności (1,7% w grupie z placebo i 1,5% w grupie z atozybanem).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U zdrowych nieciążarnych ochotniczek otrzymujących atozyban we wlewie dożylnym (10 do 300 mikrogramów/min w czasie 12 godzin), stężenie osocze w stanie równowagi dynamicznej wzrastało proporcjonalnie do dawki.

Klirens, objętość dystrybucji i okres półtrwania były niezależne od dawki.

U kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym, otrzymujących atozyban we wlewie dożylnym (300 mikrogramów/min przez 6 do 12 godzin), stężenie osocze w stanie równowagi dynamicznej występowało w ciągu 1 godziny od rozpoczęcia wlewu (średnio 442 ± 73 ng/ml, zakres od 298 do 533 ng/ml).

Po zakończeniu wlewu stężenie osocze obniżało się gwałtownie z początkowym (t_a) i końcowym (t_b) okresem półtrwania wynoszącym odpowiednio $0,21 \pm 0,01$ i $1,7 \pm 0,3$ godziny. Średnia wartość klirensu wynosiła $41,8 \pm 8,2$ litrów/godz. Średnia wartość objętości dystrybucji wynosiła $18,3 \pm 6,8$ litrów.

U kobiet ciężarnych atozyban łączy się z białkami osocza w 46-48%. Nie wiadomo, czy wolna frakcja różni się istotnie w przedziałach farmakokinetycznych matek i płodów. Atozyban nie przenika do krwinek czerwonych.

Atozyban przenika przez łożysko. Po wlewie dożylnym 300 mikrogramów/min u zdrowych ciężarnych kobiet w czasie porodu, stosunek stężenia atozybanu płód/matka wynosił 0,12.

Zidentyfikowano dwa metabolity w osoczu i moczu kobiet. Stosunek stężeń w osoczu głównego metabolitu M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH₂⁹)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-oxytocin) do atozybanu w drugiej godzinie i na zakończenie wlewu wynosił odpowiednio 1,4 i 2,8. Nie wiadomo, czy M1 gromadzi się w tkankach. Atozyban jest znajdowany w moczu tylko w małych ilościach. Jego stężenie w moczu jest około 50 razy mniejsze niż stężenie M1. Nie wiadomo, jaka część atozybanu jest wydalana z kałem. *In vitro*, główny metabolit M1 jest około 10 razy mniej skuteczny niż atozyban w hamowaniu skurczów macicy wywołanych oksytocyną. Metabolit M1 jest wydzielany z mlekiem (patrz punkt 4.6).

Brak doświadczenia klinicznego w leczeniu atozybanem pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Nie wydaje się, aby zaburzenia czynności nerek uzasadniały modyfikację dawki, ponieważ tylko niewielka ilość atozybanu jest wydalana z moczem. U pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność przy stosowaniu atozybanu (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Nie wydaje się, aby atozyban hamował izoformy wątrobowego cytochromu P450 u ludzi (patrz punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie stwierdzono żadnych układowych efektów toksycznych u szczurów i psów, ani w czasie dwutygodniowych badań toksyczności z dawką dożylną w przybliżeniu 10-krotnie większą niż dawka lecznicza stosowana u ludzi, ani w czasie trzymiesięcznych badań toksyczności z dawką podskórną (do 20 mg/kg/dobę). Najwyższa dawka atozybanu podawanego podskórnym nie wywołująca działań niepożądanych była około 2 razy większa od dawki leczniczej stosowanej u ludzi.

Nie prowadzono badań nad płodnością i wczesnym rozwojem zarodkowym. Badania nad rozrodczością, z dawkami podawanymi w okresach od zagnieżdżenia jaja aż do późnej fazy ciąży, nie wykazały żadnego wpływu toksycznego ani na matki ani na płody. Płody szczurów narażone były na dawki przewyższające około 4-krotnie dawkę, jaką otrzymuje ludzki płód podczas dożylnego podawania leku kobietom. Badania na zwierzętach wykazały hamowanie laktacji, czego można było oczekiwać z racji hamującego wpływu na czynność oksytocyny.

W testach *in vitro* i *in vivo* atozyban nie miał właściwości onkogennych ani mutagennych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Kwas solny 1 M
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

4 lata
Po otwarciu fiołki lek musi być użyty natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 fiołka zawiera 0,9 ml roztworu do wstrzykiwań, co odpowiada 6,75 mg atozybanu.
Fiołka z bezbarwnego szkła (przezroczyste szkło borokrzemowe typu I) szczelnie zamknięta szarym korkiem z gumy bromo-butylowej (typ I) pokrytej silikonem i zaopatrzona w kapsel z polipropylenu i aluminium.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem leku fiołki należy obejrzeć, aby upewnić się, że roztwór nie zawiera cząstek stałych i barwa nie uległa zmianie.

Przygotowanie wstrzyknięcia dożylnego:
Pobrać 0,9 ml roztworu z fiołki zawierającej 0,9 ml produktu Tractocile 6,75 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań i podawać w powolnym, trwającym 1 minutę, wstrzyknięciu dożylnym pod właściwą kontrolą lekarską w oddziale położniczym. Tractocile 6,75 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań powinien być użyty natychmiast.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/124/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 stycznia 2000
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 stycznia 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka z 5 ml roztworu zawiera 37,5 mg atozybanu (w postaci octanu).
1 ml roztworu zawiera 7,5 mg atozybanu.

Po rozcieńczeniu stężenie atozybanu wynosi 0,75 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy)
Przezroczysty, bezbarwny roztwór bez cząstek stałych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tractocile jest wskazany do hamowania przedwczesnej czynności porodowej u dorosłych kobiet w ciąży, jeśli:

- w okresie 30 minut występują co najmniej 4 regularne, trwające co najmniej 30 sekund skurcze macicy,
- rozwarcie szyjki macicy wynosi od 1 do 3 cm (u pierworódek od 0 do 3 cm), a skrócenie szyjki macicy $\geq 50\%$,
- wiek ciąży wynosi od 24 do 33 pełnych tygodni,
- tętno płodu jest prawidłowe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie produktem Tractocile powinien rozpoczynać i prowadzić lekarz doświadczony w leczeniu kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym.

Tractocile jest podawany dożylnie w trzech następujących po sobie etapach: dawka początkowa w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (w bolusie - 6,75 mg) z użyciem produktu Tractocile 6,75 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań, po której natychmiast stosuje się ciągły wlew dożylny w wysokiej dawce (dawka nasycająca 300 mikrogramów/min) produktu Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, przez 3 godziny, po czym kontynuuje się wlew dożylny w niższej dawce produktu Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (dawka podtrzymująca 100 mikrogramów/min) w czasie do 45 godzin. Czas leczenia nie powinien przekraczać 48 godzin. Całkowita dawka podana w trakcie pełnego kursu leczenia produktem Tractocile nie powinna być większa niż 330,75 mg atozybanu.

Leczenie w postaci początkowej dawki w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (w bolusie) produktu Tractocile 6,75 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego tego leku) należy rozpocząć możliwie jak najszybciej po rozpoznaniu zagrażającego porodu przedwczesnego. Natychmiast po wstrzyknięciu początkowej dawki należy zastosować wlew dożylny. W przypadku utrzymywania się skurczów macicy w trakcie stosowania produktu Tractocile, należy rozważyć inny sposób leczenia.

Poniższa tabela przedstawia schemat dawkowania w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) i następującym po nim wlewie dożylnym:

Faza	Sposób postępowania	Szybkość wlewu	Dawka atozybanu
1	0,9 ml w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) wstrzyknięcie podane w ciągu 1 minuty	nie dotyczy	6,75 mg
2	3 godzinny wlew dożylny nasycający	24 ml/godz. (300 µg/min.)	54 mg
3	Trwający do 45 godzin wlew dożylny podtrzymujący	8 ml/godz. (100 µg/min.)	do 270 mg

Ponawianie leczenia:

W przypadku konieczności powtórzenia leczenia atozybanem, należy je również rozpocząć od wstrzyknięcia dawki początkowej w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) produktu Tractocile 6,75 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań, a następnie zastosować wlew dożylny produktu Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Brak doświadczenia klinicznego w leczeniu atozybanem pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Nie wydaje się, aby zaburzenia czynności nerek uzasadniały modyfikację dawki, ponieważ tylko niewielka ilość atozybanu jest wydzielana z moczem. U pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby atozyban należy stosować ostrożnie.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Tractocile u kobiet w ciąży w wieku poniżej 18 lat.

Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Tractocile nie wolno stosować w następujących przypadkach:

- wiek ciążowy poniżej 24 lub powyżej 33 pełnych tygodni,
- przedwczesne pęknięcie błon płodowych w ciąży trwającej powyżej 30 tygodni,
- zaburzenia tętna płodu,
- przedporodowy krwotok maciczny wymagający natychmiastowego porodu,
- rzucawka lub ciężki stan przedrzucawkowy wymagające porodu,
- wewnątrzmaciczna śmierć płodu,
- podejrzenie zakażenia wewnątrzmacicznego,
- łożysko przodujące,
- przedwczesne oddzielenie się łożyska,
- jakikolwiek inny stan matki lub płodu, w którym podtrzymywanie ciąży jest niebezpieczne,
- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Gdy atozyban jest stosowany u pacjentek, u których nie można wykluczyć przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, korzyści z opóźnienia porodu powinny być oszacowane w stosunku do ryzyka zapalenia błon płodowych.

Brak doświadczenia klinicznego w leczeniu atozybanem pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Nie wydaje się, aby zaburzenia czynności nerek uzasadniały modyfikację dawki, ponieważ tylko niewielka ilość atozybanu jest wydzielana z moczem. U pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność przy stosowaniu atozybanu (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Jest tylko ograniczone doświadczenie kliniczne w stosowaniu atozybanu w ciążach mnogich oraz u pacjentek, u których wiek ciążowy wynosi od 24 do 27 tygodni, z powodu małej liczby leczonych pacjentek. Korzyść z zastosowania atozybanu w tych podgrupach jest więc niepewna.

Ponawianie leczenia produktem Tractocile jest możliwe, jednak doświadczenie kliniczne z wielokrotnym ponawianiem terapii, do trzech powtórzeń, jest ograniczone (patrz punkt 4.2). W przypadku wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu decyzyja o kontynuowaniu lub ponownym podaniu produktu Tractocile zależy od oceny dojrzałości płodu.

Podczas podawania atozybanu oraz w przypadku utrzymywania się skurczów macicy zaleca się monitorowanie czynności skurczowej macicy i tętna płodu.

Jako antagonistę oksytocyny, atozyban może teoretycznie ułatwiać wiotczenie macicy i krwawienie poporodowe, dlatego też należy kontrolować stopień utraty krwi po porodzie. Jednak w trakcie badań klinicznych nie stwierdzano nieprawidłowego obkurczania się macicy po porodzie.

Ciąża mnoga i produkty lecznicze o działaniu tokolitycznym, takie jak antagoniści kanału wapniowego i beta-mimetyki, mogą zwiększyć ryzyko obrzęku płuc. Dlatego atozyban powinien być stosowany ostrożnie w przypadku ciąży mnogiej i (lub) równoczesnego podawania innych produktów leczniczych o działaniu tokolitycznym (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie wydaje się, aby atozyban wchodził w zależne od cytochromu P450 interakcje z innymi lekami, ponieważ w badaniach *in vitro* wykazano, że atozyban nie jest substratem dla systemu cytochromu P450 i nie hamuje enzymów cytochromu P450 biorących udział w metabolizmie leków.

Przeprowadzono badania interakcji z betametazonem i labetalolem u zdrowych ochotniczek. Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji pomiędzy atozybanem i betametazonem lub labetalolem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Atozyban należy stosować tylko wtedy, gdy zagrażający poród przedwczesny rozpoznano pomiędzy 24. i 33. ukończonym tygodniem ciąży. Jeśli w trakcie ciąży kobieta karmi piersią urodzone wcześniej dziecko, to w czasie leczenia produktem Tractocile należy przerwać karmienie piersią, ponieważ uwalnianie oksytocyny podczas karmienia piersią może wzmacniać kurczliwość macicy i może neutralizować efekt leczenia tokolitycznego.

W badaniach klinicznych z użyciem atozybanu nie stwierdzono żadnego wpływu na karmienie piersią. Wykazano, że małe ilości atozybanu przechodzą z osocza do mleka kobiet karmiących piersią.

Badania toksyczności dla zarodka i (lub) płodu nie wykazały toksycznego działania atozybanu. Nie prowadzono badań nad płodnością i wczesnym rozwojem zarodkowym (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Możliwe działania niepożądane atozybanu zostały określone dla matek leczonych atozybanem w ramach badań klinicznych. W sumie u 48% pacjentek leczonych atozybanem w ramach badań klinicznych wystąpiły objawy niepożądane. Obserwowane działania niepożądane miały zazwyczaj umiarkowane nasilenie. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u matek są nudności (14%).

U noworodków badania kliniczne nie ujawniły żadnych specyficznych działań niepożądanych atozybanu. U niemowląt objawy niepożądane mieściły się w zakresie normalnie występujących odchyleń i były porównywalne co do częstości z tymi, które występowały w grupach z placebo i beta-mimetykami.

Częstość wymienionych poniżej działań niepożądanych określona jest zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymienione są w kolejności według zmniejszającego się nasilenia.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiperglikemia		
Zaburzenia psychiczne			Bezsenność	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, zawroty głowy		
Zaburzenia serca		Tachykardia		
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie, uderzenia gorąca		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Świąd, wysypka	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Krwotok maciczny, atonia macicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Gorączka	

Dane uzyskanie po dopuszczeniu do obrotu

Po dopuszczeniu do obrotu zgłaszane były zaburzenia oddechowe, takie jak duszność i obrzęk płuc, zwłaszcza w powiązaniu z równoczesnym podawaniem innych produktów leczniczych o działaniu tokolitycznym, jak antagoniści kanału wapniowego i beta-mimetyki, i (lub) u kobiet z ciążą mnogą.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W odnotowanych kilku przypadkach przedawkowania atozybanu nie stwierdzono występowania specyficznych objawów. Nie jest znane specyficzne leczenie w przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki ginekologiczne, kod ATC: G02CX01

Tractocile zawiera atozyban (INN), syntetyczny peptyd ($[Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4, Orn^8]$ -oxytocin) będący konkurencyjnym antagonistą ludzkiej oksytocyny na poziomie receptorowym. Wykazano, że u szczurów i świnek morskich atozyban łączy się z receptorami oksytocyny, zmniejszając częstość skurczów i napięcie mięśni macicy, przez co osłabia czynność skurczową macicy. Wykazano również, że atozyban łączy się z receptorami wazopresyny, zmniejszając jej działanie. U zwierząt atozyban nie wykazywał wpływu na układ krążenia.

U kobiet z zagrożającym porodem przedwczesnym, atozyban, w zalecanych dawkach, przeciwdziała skurczom macicy i indukuje stan spoczynkowy macicy. Relaksacja macicy po podaniu atozybanu następuje szybko, skurcze macicy zostają znacząco zredukowane w ciągu 10 minut, a osiągnięty stan spoczynkowy macicy (≤ 4 skurcze/godzinę) pozostaje stabilny przez 12 godzin.

Badania kliniczne III fazy (badania CAP-001) zawierają dane dotyczące 742 kobiet, u których rozpoznano zagrożający poród przedwczesny pomiędzy 23. a 33. tygodniem ciąży, i które dobrano losowo do otrzymywania albo atozybanu (zgodnie z tym schematem dawkowania), albo β -agonisty (we właściwie określonych dawkach).

Pierwszorzędowy punkt oceny końcowej: pierwszorzędowym kryterium skuteczności był odsetek kobiet, u których nie doszło do porodu przedwczesnego i które nie wymagały innego leczenia tokolitycznego w czasie 7 dni od rozpoczęcia leczenia. Dane wykazują, że u 59,6% (n=201) i 47,7% (n=163) kobiet leczonych odpowiednio atozybanem i β -agonistą nie doszło do porodu przedwczesnego, i że kobiety te nie wymagały innego leczenia tokolitycznego w czasie 7 dni od rozpoczęcia leczenia. Większość niepowodzeń leczniczych w badaniu CAP-001 była spowodowana złą tolerancją. Niepowodzenia lecznicze spowodowane niewystarczającą skutecznością były znacząco ($p=0.0003$) częstsze w grupie kobiet leczonych atozybanem (n=48, 14,2%), niż w grupie kobiet leczonych β -agonistą (n=20, 5,8%).

W badaniu CAP-001, prawdopodobieństwo, że w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia nie dojdzie do porodu i nie będzie wymagane inne leczenie tokolityczne było podobne u kobiet leczonych atozybanem i beta-mimetykami, których ciąża trwała od 24 do 28 tygodni. Jednak wniosek ten oparty jest na bardzo małej próbie (n=129 pacjentek).

Drugorzędowy punkt oceny końcowej: drugorzędowe parametry skuteczności obejmowały odsetek kobiet, u których nie doszło do porodu w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia. Nie było różnicy pomiędzy grupami z atozybanem i beta-mimetykami w odniesieniu do tego parametru.

Średni (SD) wiek ciążowy w czasie porodu był taki sam w dwóch grupach: 35,6 (3,9) i 35,3 (4,2) tygodnia odpowiednio w grupach z atozybanem i β -agonistą ($p=0,37$). Odsetek przyjęć na oddział intensywnej terapii noworodków był podobny w obu grupach leczniczych (około 30%), podobnie jak czas pobytu i wspomaganą wentylację. Średnia (SD) waga urodzeniowa wynosiła 2491 (813) gramów w grupie z atozybanem i 2461 (831) gramów w grupie z β -agonistą ($p=0,58$).

Wyniki badań płodów i matek nie wykazały różnic pomiędzy grupami z atozybanem i β -agonistą, ale badania kliniczne były niewystarczające, aby wykluczyć możliwe różnice.

Z 361 kobiet leczonych atozybanem w badaniach III fazy, 73 były leczone ponownie co najmniej jeden raz, 8 było leczonych ponownie co najmniej 2 razy i 2 były leczone ponownie 3 razy (patrz punkt 4.4).

Ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność stosowania atozybanu u kobiet, których ciąża trwa krócej niż 24 pełne tygodnie, nie zostały ustalone w kontrolowanych badaniach losowych, leczenie tej grupy pacjentek atozybanem nie jest wskazane (patrz punkt 4.3).

W badaniu z kontrolą placebo było 5/295 (1,7%) zgonów płodów/dzieci w grupie z placebo i 15/288 (5,2%) w grupie z atozybanem, z których dwa nastąpiły w piątym i ósmym miesiącu życia. Jedenaście spośród 15 zgonów w grupie z atozybanem miało miejsce w ciążach trwających od 20 do 24 tygodni, jednak w tej

podgrupie rozkład pacjentek był nierówny, (19 kobiet w grupie z atozybanem, 4 w grupie z placebo). U kobiet, u których ciąża trwała dłużej niż 24 tygodnie, nie było różnic w umieralności (1,7% w grupie z placebo i 1,5% w grupie z atozybanem).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U zdrowych nieciążarnych ochotniczek otrzymujących atozyban we wlewie dożylnym (10 do 300 mikrogramów/min w czasie 12 godzin), stężenie osocze w stanie równowagi dynamicznej wzrastało proporcjonalnie do dawki.

Klirens, objętość dystrybucji i okres półtrwania były niezależne od dawki.

U kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym, otrzymujących atozyban we wlewie dożylnym (300 mikrogramów/min przez 6 do 12 godzin), stężenie osocze w stanie równowagi dynamicznej występowało w ciągu 1 godziny od rozpoczęcia wlewu (średnio 442 ± 73 ng/ml, zakres od 298 do 533 ng/ml).

Po zakończeniu wlewu stężenie osocze obniżało się gwałtownie z początkowym (t_a) i końcowym (t_b) okresem półtrwania wynoszącym odpowiednio $0,21 \pm 0,01$ i $1,7 \pm 0,3$ godziny. Średnia wartość klirensu wynosiła $41,8 \pm 8,2$ litrów/godz. Średnia wartość objętości dystrybucji wynosiła $18,3 \pm 6,8$ litrów.

U kobiet ciężarnych atozyban łączy się z białkami osocza w 46-48%. Nie wiadomo, czy wolna frakcja różni się istotnie w przedziałach farmakokinetycznych matek i płodów. Atozyban nie przenika do krwinek czerwonych.

Atozyban przenika przez łożysko. Po wlewie dożylnym 300 mikrogramów/min u zdrowych ciężarnych kobiet w czasie porodu, stosunek stężenia atozybanu płód/matka wynosił 0,12.

Zidentyfikowano dwa metabolity w osoczu i moczu kobiet. Stosunek stężeń w osoczu głównego metabolitu M1 (des-(Orn⁸, Gly-NH₂⁹)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-oxytocin) do atozybanu w drugiej godzinie i na zakończenie wlewu wynosił odpowiednio 1,4 i 2,8. Nie wiadomo, czy M1 gromadzi się w tkankach. Atozyban jest znajdowany w moczu tylko w małych ilościach. Jego stężenie w moczu jest około 50 razy mniejsze niż stężenie M1. Nie wiadomo, jaka część atozybanu jest wydalana z kałem. *In vitro*, główny metabolit M1 jest około 10 razy mniej skuteczny niż atozyban w hamowaniu skurczów macicy wywołanych oksytocyną. Metabolit M1 jest wydzielany z mlekiem (patrz punkt 4.6).

Brak doświadczenia klinicznego w leczeniu atozybanem pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Nie wydaje się, aby zaburzenia czynności nerek uzasadniały modyfikację dawki, ponieważ tylko niewielka ilość atozybanu jest wydzielana z moczem. U pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność przy stosowaniu atozybanu (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Nie wydaje się, aby atozyban hamował izoformy wątrobowego cytochromu P450 u ludzi (patrz punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie stwierdzono żadnych układowych efektów toksycznych u szczurów i psów, ani w czasie dwutygodniowych badań toksyczności z dawką dożylną w przybliżeniu 10-krotnie większą niż dawka lecznicza stosowana u ludzi, ani w czasie trzymiesięcznych badań toksyczności z dawką podskórną (do 20 mg/kg/dobę). Najwyższa dawka atozybanu podawanego podskórnym nie wywołująca działań niepożądanych była około 2 razy większa od dawki leczniczej stosowanej u ludzi.

Nie prowadzono badań nad płodnością i wczesnym rozwojem zarodkowym. Badania nad rozrodczością, z dawkami podawanymi w okresach od zagnieżdżenia jaja aż do późnej fazy ciąży, nie wykazały żadnego wpływu toksycznego ani na matki ani na płody. Płody szczurów narażone były na dawki przewyższające około 4-krotnie dawkę, jaką otrzymuje ludzki płód podczas dożylnego podawania leku kobietom. Badania na zwierzętach wykazały hamowanie laktacji, czego można było oczekiwać z racji hamującego wpływu na czynność oksytocyny.

W testach *in vitro* i *in vivo* atozyban nie miał właściwości onkogennych ani mutagennych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Kwas solny 1 M
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

4 lata
Po otwarciu fiolki należy natychmiast dokonać rozcieńczenia.
Rozcieńczony roztwór do wlewu dożylnego powinien być użyty w ciągu 24 godzin po przygotowaniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 fiolka zawiera 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, co odpowiada 37,5 mg atozybanu. Fiolka z bezbarwnego szkła (przezroczyste szkło borokrzemowe typu I) szczelnie zamknięta szarym korkiem z gumy bromo-butyłowej (typ I) pokrytej silikonem i zaopatrzona w kapsel z polipropylenu i aluminium.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem leku fiolki należy obejrzeć, aby upewnić się, że roztwór nie zawiera cząstek stałych i barwa nie uległa zmianie.

Przygotowanie roztworu do wlewu dożylnego:

W celu przygotowania wlewu dożylnego stosowanego bezpośrednio po podaniu dawki początkowej, Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczyć w jednym z następujących roztworów:

- sodu chlorek 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań,
- mleczanowy roztwór Ringera,
- 5% roztwór glukozy.

Pobrać 10 ml roztworu z worka z płynem infuzyjnym o pojemności 100 ml i usunąć pobrany roztwór. Zastąpić go 10 mililitrami produktu Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji pobranymi z dwóch 5 mililitrowych fiolek w celu uzyskania stężenia 75 mg atozybanu w 100 ml.

Przygotowany roztwór do wlewu dożylnego jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem bez cząstek stałych.

Wlew nasycający uzyskuje się, podając przygotowany w powyższy sposób roztwór z szybkością 24 ml/godz. (tj. 18 mg/godz.) przez 3 godziny, pod kontrolą lekarską w oddziale położniczym. Po trzech godzinach szybkość wlewu zmniejsza się do 8 ml/godz.

Przygotować w identyczny sposób nowy worek o pojemności 100 ml, aby zapewnić możliwość kontynuowania wlewu.

W przypadku użycia worka z płynem infuzyjnym o innej pojemności należy dokonać obliczeń i odpowiednio dobrać proporcje, aby uzyskać takie samo stężenie.

W celu uzyskania dokładnego dawkowania należy zastosować urządzenie do kontroli przepływu umożliwiające regulację szybkości przepływu w kroplach/min. Podanie zalecanych dawek produktu Tractocile z dogodną szybkością wlewu umożliwia komora mikrokroplowa w zestawie do przetaczania płynów.

Jeśli inny lek musi być podany dożylnie w tym samym czasie, można wykorzystać tę samą kaniulę lub dokonać wkłucia dożylnego w innym miejscu. To pozwala na stałą, niezależną kontrolę szybkości wlewu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/124/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 stycznia 2000
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 stycznia 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic Safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTON****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań
Atozyban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka o pojemności 0,9 ml zawiera 6,75 mg atozybanu (w postaci octanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol, Kwas solny, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
(6,75 mg/0,9 ml)
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do podawania dożylnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem
Po otwarciu fiolki roztwór musi być użyty natychmiast.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/124/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a..

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml płyn do wstrzykiwań
atozyban
i.v.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

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

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTON****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Atozyban

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka o pojemności 5 ml zawiera 37,5 mg atozybanu (w postaci octanu).
1 ml roztworu zawiera 7,5 mg atozybanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol, Kwas solny, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
(7,5 mg/ml)
Zapewnia stężenie 0,75 mg/ml po rozcieńczeniu według instrukcji.
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do podawania dożylnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem
Rozcieńczony roztwór musi być użyty w ciągu 24 godzin

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/124/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrat jałowy
atozyban
i.v.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml (7,5 mg/ml)

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań atozyban

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, położnej lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Tractocile i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tractocile
3. Jak stosować lek Tractocile
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tractocile
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Tractocile i w jakim celu się go stosuje

Tractocile zawiera atozyban. Tractocile może być stosowany do opóźniania porodu przedwczesnego. Tractocile stosowany jest u dorosłych kobiet w ciąży, od 24. tygodnia do 33. tygodnia ciąży.

Tractocile działa w ten sposób, że zmniejsza siłę skurczów macicy i sprawia, że skurcze macicy występują z mniejszą częstością. Dzieje się tak dlatego, że blokuje on działanie naturalnego hormonu występującego w organizmie kobiety, zwanego „oksytocyną”, który wywołuje skurcze macicy.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tractocile

Kiedy nie stosować leku Tractocile

- jeśli ciąża trwa krócej niż 24 tygodnie,
- jeśli ciąża trwa dłużej niż 33 tygodnie,
- jeśli odeszły wody płodowe (przedwczesne pęknięcie błon płodowych) i ciąża trwa 30 pełnych tygodni lub dłużej,
- jeśli nie narodzone dziecko (płód) ma nieprawidłową częstość akcji serca,
- jeśli pacjentka ma krwawienie z pochwy i lekarz uznaje, że nie narodzone dziecko wymaga natychmiastowego porodu,
- jeśli pacjentka jest w stanie zwanym „ciężkim stanem przedrzucawkowym” i lekarz uznaje, że nie narodzone dziecko wymaga natychmiastowego porodu; ciężki stan przedrzucawkowy, to stan, w którym stwierdza się wysokie ciśnienie krwi, nagromadzenie płynów w organizmie i (lub) białko w moczu
- jeśli pacjentka jest w stanie zwanym „rzucawką”, który jest podobny do „ciężkiego stanu przedrzucawkowego”, ale pacjentka ma również drgawki; będzie to oznaczało, że nie narodzone dziecko wymaga natychmiastowego porodu,
- jeśli nie narodzone dziecko zmarło,
- jeśli pacjentka ma zakażenie lub podejrzenie zakażenia macicy,
- jeśli łożysko zakrywa kanał rodny,
- jeśli łożysko oddzieli się od ściany macicy,
- jeśli pacjentka lub nie narodzone dziecko są w jakimkolwiek innym stanie, w którym podtrzymywanie ciąży byłoby niebezpieczne

- jeśli pacjentka ma uczulenie na atozyban lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6.).

Nie należy stosować leku Tractocile, jeśli u pacjentki występuje którakolwiek z opisanych wyżej sytuacji. Jeśli pacjentka nie jest pewna, powinna powiedzieć o tym lekarzowi, położnej lub farmaceutce przed zastosowaniem leku Tractocile.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Tractocile należy omówić to z lekarzem, położną lub farmaceutą:

- jeśli pacjentka sądzi, że mogły jej odejść wody płodowe (przedwczesne pęknięcie błon płodowych),
- jeśli pacjentka ma zaburzenia czynności nerek lub wątroby,
- jeśli pacjentka jest w ciąży od 24 do 27 tygodni,
- jeśli pacjentka jest w ciąży z więcej niż jednym dzieckiem,
- jeśli u pacjentki nawracają skurcze macicy, leczenie lekiem Tractocile może być powtarzane do trzech razy,
- jeśli nie narodzone dziecko jest małe w stosunku do czasu trwania ciąży,
- macica pacjentki może mieć mniejszą zdolność do obkurczania się po urodzeniu dziecka; może to być przyczyną krwawienia,
- jeśli pacjentka jest w ciąży z więcej niż jednym dzieckiem i (lub) przyjmuje leki, które mogą opóźnić poród dziecka, takie jak leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi. Może to zwiększać ryzyko wystąpienia obrzęku płuc (gromadzenie się płynu w płucach).

Jeśli u pacjentki występuje którakolwiek z opisanych wyżej sytuacji (lub pacjentka nie jest pewna), powinna powiedzieć o tym lekarzowi, położnej lub farmaceutce przed zastosowaniem leku Tractocile.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań leku Tractocile u kobiet w ciąży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Tractocile a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, położnej lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjentkę obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjentka planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży i karmi piersią dziecko, powinna przerwać karmienie piersią w czasie gdy otrzymuje lek Tractocile.

3. Jak stosować lek Tractocile

Tractocile podawany jest pacjentce w szpitalu przez lekarza, pielęgniarkę lub położną. Decydują oni, jaka dawka jest potrzebna pacjentce. Upewniają się również, że roztwór jest przezroczysty i nie zawiera stałych cząstek.

Tractocile podaje się do żyły (dożylnie) w trzech etapach:

- pierwszą dawkę wynoszącą 6,75 mg w 0,9 ml wstrzykuje się powoli do żyły przez 1 minutę,
- następnie podaje się ciągły wlew dożylny w dawce 18 mg na godzinę przez 3 godziny,
- następnie podaje się kolejny ciągły wlew dożylny w dawce 6 mg na godzinę przez okres do 45 godzin lub do czasu ustąpienia skurczów macicy.

Całe leczenie nie powinno trwać dłużej niż 48 godzin.

Ponowne leczenie lekiem Tractocile może być zastosowane, jeśli znowu zaczynają występować skurcze. Leczenie lekiem Tractocile może być ponawiane do trzech razy.

Podczas leczenia lekiem Tractocile mogą być monitorowane skurcze macicy i tętno nienarodzonego dziecka.

Zaleca się, aby ponawianie leczenia stosować w czasie ciąży nie więcej niż trzy razy.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Objawy niepożądane obserwowane u matek mają zazwyczaj umiarkowane nasilenie. Nie istnieją żadne znane objawy niepożądane dotyczące nienarodzonych dzieci lub noworodków.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić podczas stosowania tego leku:

Bardzo często (dotyczą więcej niż 1 na 10 osób)

- odczuwanie mdłości (nudności)

Często (dotyczą mniej niż 1 na 10 osób)

- ból głowy
- uczucie kręcenia się w głowie
- uderzenia gorąca
- wymioty
- szybkie bicie serca
- niskie ciśnienie krwi; objawami mogą być uczucie kręcenia się w głowie lub oszołomienia
- reakcja w miejscu, w którym dokonano wstrzyknięcia
- duże stężenie cukru we krwi

Niezbyt często (dotyczą mniej niż 1 na 100 osób)

- wysoka temperatura (gorączka)
- trudności z zasypianiem (bezsenna)
- swędzenie
- wysypka

Rzadko (dotyczą mniej niż 1 na 1000 osób)

- macica może mieć mniejszą zdolność do obkurczania się po urodzeniu dziecka; może to być przyczyną krwawienia
- reakcje alergiczne

U pacjentki może wystąpić płytki oddech lub obrzęk płuc (gromadzenie się płynu w płucach), szczególnie gdy pacjentka jest w ciąży z więcej niż jednym dzieckiem i (lub) przyjmuje leki, które mogą opóźnić poród dziecka, takie jak leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, położnej lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).^{*} Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tractocile

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po otwarciu fiolki lek musi być użyty natychmiast.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się obecność cząstek stałych lub zmianę zabarwienia.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tractocile

- Substancją czynną leku jest atozyban.
- 1 fiolka leku Tractocile 6,75 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań zawiera atozybanu octan, co odpowiada 6,75 mg atozybanu w 0,9 ml.
- Pozostałe składniki to: mannitol, kwas solny i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Tractocile i co zawiera opakowanie

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem bez cząstek stałych. W jednym opakowaniu znajduje się jedna fiolka zawierająca 0,9 ml roztworu.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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
armont@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 Lægemedler A/S
Tlf: +45 88 16 88 17

Malta

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

Deutschland

Ferring Arzneimittel GmbH

Nederland

Ferring B.V.

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

Eesti

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

Ελλάδα

Ferring Ελλάς ΜΕΠΕ
Τηλ: +30 210 6843449

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Tel: +31 235680300
infoNL@ferring.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 246 06 80
PLO-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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

(Patrz również punkt 3)

Instrukcja właściwego użycia

Przed użyciem leku Tractocile należy skontrolować roztwór, aby upewnić się, że jest przezroczysty i nie zawiera cząstek.

Tractocile podaje się dożylnie w trzech następujących po sobie etapach:

- początkową dawkę dożylną 6,75 mg w 0,9 ml wstrzykuje się powoli do żyły przez 1 minutę,
- ciągły wlew dożylny z prędkością 24 ml/godzinę podaje się przez 3 godziny,
- ciągły wlew dożylny z prędkością 8 ml/godzinę podaje się przez okres do 45 godzin lub do czasu ustąpienia skurczów macicy.

Całkowity czas leczenia nie powinien przekraczać 48 godzin. Ponowne cykle leczenia lekiem Tractocile można zastosować, jeśli skurcze nawracają. Zaleca się, aby ponawianie leczenia stosować w czasie ciąży nie więcej niż trzy razy.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji atozyban

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, położnej lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Tractocile i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tractocile
3. Jak stosować lek Tractocile
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tractocile
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Tractocile i w jakim celu się go stosuje

Tractocile zawiera atozyban. Tractocile może być stosowany do opóźniania porodu przedwczesnego. Tractocile stosowany jest u dorosłych kobiet w ciąży, od 24. tygodnia do 33. tygodnia ciąży.

Tractocile działa w ten sposób, że zmniejsza siłę skurczów macicy i sprawia, że skurcze macicy występują z mniejszą częstością. Dzieje się tak dlatego, że blokuje on działanie naturalnego hormonu występującego w organizmie kobiety, zwanego „oksytocyną”, który wywołuje skurcze macicy.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tractocile

Kiedy nie stosować leku Tractocile

- jeśli ciąża trwa krócej niż 24 tygodnie,
- jeśli ciąża trwa dłużej niż 33 tygodnie,
- jeśli odeszły wody płodowe (przedwczesne pęknięcie błon płodowych) i ciąża trwa 30 pełnych tygodni lub dłużej,
- jeśli nie narodzone dziecko (płód) ma nieprawidłową częstość akcji serca,
- jeśli pacjentka ma krwawienie z pochwy i lekarz uznaje, że nie narodzone dziecko wymaga natychmiastowego porodu,
- jeśli pacjentka jest w stanie zwanym „ciężkim stanem, przedrzucawkowym” i lekarz uznaje, że nie narodzone dziecko wymaga natychmiastowego porodu; ciężki stan przedrzucawkowy, to stan, w którym stwierdza się wysokie ciśnienie krwi, nagromadzenie płynów w organizmie i (lub) białko w moczu,
- jeśli pacjentka jest w stanie zwanym „rzucawką”, który jest podobny do „ciężkiego stanu przedrzucawkowego”, ale pacjentka ma również drgawki; będzie to oznaczało, że nie narodzone dziecko wymaga natychmiastowego porodu,
- jeśli nie narodzone dziecko zmarło,
- jeśli pacjentka ma zakażenie lub podejrzenie zakażenia macicy,
- jeśli łożysko zakrywa kanał rodny,
- jeśli łożysko oddzieli się od ściany macicy,
- jeśli pacjentka lub nie narodzone dziecko są w jakimkolwiek innym stanie, w którym podtrzymywanie ciąży byłoby niebezpieczne,

- jeśli pacjentka ma uczulenie na atozyban lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6.).

Nie należy stosować leku Tractocile, jeśli u pacjentki występuje którakolwiek z opisanych wyżej sytuacji. Jeśli pacjentka nie jest pewna, powinna powiedzieć o tym lekarzowi, położnej lub farmaceucie przed zastosowaniem leku Tractocile.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Tractocile należy omówić to z lekarzem, położną lub farmaceutą:

- jeśli pacjentka sądzi, że mogły jej odejść wody płodowe (przedwczesne pęknięcie błon płodowych),
- jeśli pacjentka ma zaburzenia czynności nerek lub wątroby,
- jeśli pacjentka jest w ciąży od 24 do 27 tygodni,
- jeśli pacjentka jest w ciąży z więcej niż jednym dzieckiem,
- jeśli u pacjentki nawracają skurcze macicy, leczenie lekiem Tractocile może być powtarzane do trzech razy,
- jeśli nie narodzone dziecko jest małe w stosunku do czasu trwania ciąży,
- macica pacjentki może mieć mniejszą zdolność do obkurczania się po urodzeniu dziecka; może to być przyczyną krwawienia,
- jeśli pacjentka jest w ciąży z więcej niż jednym dzieckiem i (lub) przyjmuje leki, które mogą opóźnić poród dziecka, takie jak leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi. Może to zwiększać ryzyko wystąpienia obrzęku płuc (gromadzenie się płynu w płucach).

Jeśli u pacjentki występuje którakolwiek z opisanych wyżej sytuacji (lub pacjentka nie jest pewna), powinna powiedzieć o tym lekarzowi, położnej lub farmaceucie przed zastosowaniem leku Tractocile.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań leku Tractocile u kobiet w ciąży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Tractocile a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, położnej lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjentkę obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjentka planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży i karmi piersią dziecko, powinna przerwać karmienie piersią w czasie gdy otrzymuje lek Tractocile.

3. Jak stosować lek Tractocile

Tractocile podawany jest pacjentce w szpitalu przez lekarza, pielęgniarkę lub położną. Decydują oni, jaka dawka jest potrzebna pacjentce. Upewniają się również, że roztwór jest przezroczysty i nie zawiera stałych cząstek.

Tractocile podaje się do żyły (dożylnie) w trzech etapach:

- pierwszą dawkę wynoszącą 6,75 mg w 0,9 ml wstrzykuje się powoli do żyły przez 1 minutę,
- następnie podaje się ciągły wlew dożylny w dawce 18 mg na godzinę przez 3 godziny,
- następnie podaje się kolejny ciągły wlew dożylny w dawce 6 mg na godzinę przez ok. 45 godzin lub do czasu ustąpienia skurczów macicy.

Całe leczenie nie powinno trwać dłużej niż 48 godzin.

Ponowne leczenie lekiem Tractocile może być zastosowane, jeśli znowu zaczynają występować skurcze. Leczenie lekiem Tractocile może być ponawiane do trzech razy.

Podczas leczenia lekiem Tractocile mogą być monitorowane skurcze macicy i tętno nienarodzonego dziecka.

Zaleca się, aby ponawianie leczenia stosować w czasie ciąży nie więcej niż trzy razy.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Objawy niepożądane obserwowane u matek mają zazwyczaj umiarkowane nasilenie. Nie istnieją żadne znane objawy niepożądane dotyczące nienarodzonych dzieci lub noworodków.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić podczas stosowania tego leku:

Bardzo często (dotyczą więcej niż 1 na 10 osób)

- odczuwanie mdłości (nudności)

Często (dotyczą mniej niż 1 na 10 osób)

- ból głowy
- uczucie kręcenia się w głowie
- uderzenia gorąca
- wymioty
- szybkie bicie serca
- niskie ciśnienie krwi; objawami mogą być uczucie kręcenia się w głowie lub oszołomienia
- reakcja w miejscu, w którym dokonano wstrzyknięcia
- duże stężenie cukru we krwi

Niezbyt często (dotyczą mniej niż 1 na 100 osób)

- wysoka temperatura (gorączka)
- trudności z zasypianiem (bezsenna)
- swędzenie
- wysypka

Rzadko (dotyczą mniej niż 1 na 1000 osób)

- macica może mieć mniejszą zdolność do obkurczania się po urodzeniu dziecka; może to być przyczyną krwawienia
- reakcje uczuleniowe

U pacjentki może wystąpić płytki oddech lub obrzęk płuc (gromadzenie się płynu w płucach), szczególnie gdy pacjentka jest w ciąży z więcej niż jednym dzieckiem i (lub) przyjmuje leki, które mogą opóźnić poród dziecka, takie jak leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, położnej lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).^{*} Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Tractocile

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Rozcieńczony roztwór do wlewu dożylnego musi być użyty w ciągu 24 godzin po rozcieńczeniu.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się obecność cząstek stałych lub zmianę zabarwienia.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tractocile

- Substancją czynną leku jest atozyban.
- 1 fiolka leku Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawiera atozybanu octan, co odpowiada 37,5 mg atozybanu w 5 ml.
- Pozostałe składniki to: mannitol, kwas solny i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Tractocile i co zawiera opakowanie

Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem bez cząstek stałych. W jednym opakowaniu znajduje się jedna fiolka zawierająca 5 ml roztworu.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

Ferring N.V.
Tel/Tél: +3253 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: +3253 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 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

Ελλάδα

Ferring Ελλάς ΜΕΠΕ
Τηλ: +30 210 68 43 449

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

CentralPharma Communication SIA
Tāl: +371 6 674 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
PLO-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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

(Patrz również punkt 3)

Instrukcja właściwego użycia

Przed użyciem leku Tractocile należy skontrolować roztwór, aby upewnić się, że jest przezroczysty i nie zawiera cząstek.

Tractocile podaje się dożylnie w trzech następujących po sobie etapach:

- początkową dawkę dożylną 6,75 mg w 0,9 ml wstrzykuje się powoli do żyły przez 1 minutę
- ciągły wlew dożylny z prędkością 24 ml/godzinę podaje się przez 3 godziny
- ciągły wlew dożylny z prędkością 8 ml/godzinę podaje się przez okres do 45 godzin lub do czasu ustąpienia skurczów macicy.

Całkowity czas leczenia nie powinien przekraczać 48 godzin. Ponowne cykle leczenia lekiem Tractocile można zastosować, jeśli skurcze nawracają. Zaleca się, aby ponawianie leczenia stosować w czasie ciąży nie więcej niż trzy razy.

Przygotowanie wlewu dożylnego

Wlew dożylny przygotowuje się, rozcieńczając Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań, mleczanowym roztworze Ringera lub 5% roztworze glukozy. Dokonuje się tego przez usunięcie 10 ml roztworu z worka z płynem infuzyjnym o pojemności 100 ml i zastąpienie go 10 mililitrami leku Tractocile 37,5 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, pobranymi z dwóch 5 mililitrowych fiolek, w celu uzyskania stężenia 75 mg atozybanu w 100 ml. W przypadku użycia worka z płynem infuzyjnym o innej pojemności należy dokonać obliczeń i odpowiednio dobrać proporcje, aby uzyskać takie samo stężenie.

Leku Tractocile nie należy mieszać z innymi lekami w worku z płynem infuzyjnym.