

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

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

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

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

Herhaalde behandeling(en)

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

Patiënten met een verminderde nier-, of leverfunctie

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

Pediatrische patiënten

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

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

Tractocile moet in de nu volgende situaties niet worden gebruikt:

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

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

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

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

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

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

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

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

Post-marketing ervaring

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige gynaecologische middelen, ATC code: G02CX01

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmacokinetische gegevens

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Zoutzuur 1M
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén injectieflacon met oplossing voor injectie bevat 0,9 ml oplossing, overeenkomend met 6,75 mg atosiban.
Kleurloze glazen injectieflacons, helder boorsilicaat (type I) verzegeld met grijze gesiliconiseerde broom-butyl rubberen stop type I en een afneembare deksel van polypropyleen en aluminium.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Bereiding van de oplossing voor intraveneuze injectie:

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

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

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

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

EU/1/99/124/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 januari 2000

Datum van de laatste hernieuwing: 20 januari 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

16 December 2015

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