

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TRACTOCILE 7.5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml разтвор съдържа 7.5 mg atosiban свободна база под формата на atosiban acetate.

След разреждане концентрацията на atosiban е 0.75 mg/ml.

За помощните вещества вж т. 6.1

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Външен вид: бистър безцветен разтвор, несъдържащ частици.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Показания

TRACTOCILE е показан да забави предстоящо преждевременно раждане при бременни жени с:

- редовни маточни контракции с продължителност поне 30 секунди при честота  $\geq 4$  за 30 минути
- разширение на маточната шийка от 1 до 3 cm (0-3 cm за нераждали жени) и скъсяване при  $\geq 50\%$
- възраст  $\geq 18$  години
- период на бременността от 24 до 33-та пълни седмици
- нормална сърдечна честота на плода

#### 4.2 Дозировка и начин на употреба

Лечение с TRACTOCILE трябва да се започва и поддържа от лекар с опит в лечението на преждевременно раждане.

TRACTOCILE се прилага венозно в три последователни етапа: начална доза (6.75 mg) струйно венозно с TRACTOCILE 7.5 mg/ml инжекционен разтвор, последван веднага от продължителна инфузия на висока доза (натоварваща инфузия от 300  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) TRACTOCILE 7.5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор в продължение на 3 часа, последвано от по-ниска доза на TRACTOCILE 7.5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор (последваща инфузия на 100  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) до 45 часа. Продължителността на лечението не трябва да надвишава 48 часа. Общата доза приложена по време на целия курс на лечение с TRACTOCILE е за предпочитане да не надвишава 330 mg от лекарственото вещество.

Венозното лечение използвайки начална струйна инжекция на TRACTOCILE 7.5 mg/ml инжекционен разтвор (виж Кратката характеристика на този продукт) трябва да започне колкото е възможно по-скоро след диагнозата преждевременно раждане. Инжектиран веднъж струйно венозно се продължава с венозна инфузия. В случай на запазване на маточните контракции по време на лечение с TRACTOCILE трябва да се обсъди алтернативно лечение.

|   |                 |
|---|-----------------|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО                          |                 |
| Приложение към<br>разрешение за употреба № 13120/23.05.06 |                 |
| 696/09.05.06  | <i>M. M. M.</i> |



Няма данни относно необходимостта от приспособяване на дозата при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност.

Следната таблица показва пълната дозировка на струйната венозна инжекция последвана от венозната инфузия:

| Етап | Дозов режим                             | Скорост на инжектиране/<br>инфузия | Доза<br>Atosiban |
|------|---|------------------------------------|------------------|
| 1    | 0,9 ml струйно венозно                  | над 1 минута                       | 6.75 mg          |
| 2    | 3 часова натоварваща<br>венозна инфузия | 24 ml/час                          | 18 mg/час        |
| 3    | последваща венозна<br>инфузия           | 8 ml/час                           | 6 mg/час         |

#### Повторно лечение

В случай на нужда от повторно лечение с TRACTOCILE, то трябва също да започне със струйно венозно инжектиране на TRACTOCILE 7.5 mg/ml инжекционен разтвор последвано от инфузия на TRACTOCILE 7.5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор.

#### 4.3 Противопоказания

TRACTOCILE не трябва да се използва при следните състояния:

- Срок на бременността под 24 или над 33 пълни седмици
- Преждевременно пукване на мехура > 30 седмици от бременността
- Забавен вътрематочен растеж и нарушена сърдечна честота на плода
- Маточен кръвоизлив преди раждането налагащ незабавно раждане
- Еклампсия и тежка пре-еклампсия налагаща раждане
- Вътрематочна смърт на плода
- Съмнение за вътрематочна инфекция
- Предлежача плацента
- Отлепване на плацентата
- Някакви други състояния на майката или плода при които продължаването на бременността е рисково
- Установена свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Когато се използва atosiban при пациенти при които не може да се изключи преждевременното пукване на мехура ползата от забавяне на раждането трябва да се прецени спрямо потенциалния риск от хориоамнионит.

Няма опит при лечението с atosiban на пациенти с увредена функция на черния дроб или бъбреците (виж раздели 4.2. и 5.2.).

Atosiban не се използва при пациенти с неправилно предлежание на плацентата.

Има само ограничен клиничен опит в използването на atosiban при многоплетвна бременност или групата с гестационна възраст между 24 и 27 седмици, поради малкия брой лекувани пациенти. Затова и ползата от atosiban при тези подгрупи е неясна.



Повторното лечение с TRACTOCILE е възможно, но има само ограничен клиничен опит с многократни повтарящи се лечения до 3 повторни лечения (виж раздел 4.2.).

В случай на втрематочно забавяне на растежа решението да се продължи или отново да се започне прилагането на TRACTOCILE зависи от преценката за зрелостта на плода.

Мониториране на маточните контракции и сърдечната честота на плода по време на прилагането на atosiban трябва да се обсъди в случай на постоянни маточни контракции.

Като антагонист на окситоцина atosiban може теоретично да улесни отпускането на матката и кървенето след раждането и затова трябва да се проследява кръвозагубата след раждане. Недостатъчни маточни контракции след раждането обаче не са наблюдавани по време на клиничните проучвания.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Малко вероятно е atosiban да участва в опосредствените от цитохром P450 лекарствени взаимодействия, тъй като *in vitro* проучвания са показали, че atosiban не е субстрат за системата цитохром P450 и не инхибира лекарство метаболизиращите цитохром P450 ензими.

Проучвания за взаимодействие са проведени на здрави жени доброволци с бетаметазон и лабеталол. Не са наблюдавани клинични взаимодействия между atosiban и бетаметазон. Когато atosiban и лабеталола се приложат едновременно, то  $C_{max}$  на лабеталола се намалява с 36% и  $T_{max}$  се увеличава с 45 минути. Степента на бионаличност на лабеталола в площта под кривата обаче не се променя. Наблюдаваното взаимодействие няма клинична значимост. Лабеталолът няма ефект върху фармакокинетиката на atosiban.

Не са провеждани проучвания за взаимодействие с антибиотици, ергоалкалоиди и антихипертензивни средства освен тези с лабеталол.

#### 4.6 Бременност и лактация

Atosiban трябва да се използва само когато е диагностицирано преждевременно раждане между 24 и 33-та пълни седмици на бременността.

При клиничните проучвания с atosiban не са наблюдавани ефекти върху лактацията. Малки количества atosiban е установено да преминават от кръвната плазма в кърмата на майки кърмачки.

Проучвания за ембриотоксичност не показаха токсични ефекти на atosiban.

Не са провеждани проучвания по отношение на фертилитета и ранното развитие на плода (виж раздел 5.3.).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не повлиява.

#### 4.8 Нежелани ефекти

Възможни нежелани ефекти на atosiban са описани за майката по време на използването на atosiban при клинични проучвания. Наблюдаваните нежелани ефекти са обикновено леки. При общо 48% от пациентите лекувани с atosiban са наблюдавани нежелани ефекти.

Клиничните проучвания върху новороденото не показват никакви специфични нежелани ефекти на atosiban. Случаите с нежелани ефекти от страна на новороденото бяха от порядъка на нормалната вариация и бяха сравними с тези при групите с плацебо и бета-адреностимуланти.

Нежеланите ефекти при жените бяха следните:



Много чести  
( $> 1/10$ )

Стомашно-чревни нарушения: гадене

Чести  
( $> 1/100, < 1/10$ )

*Нарушения в метаболизма и храненето:* хипергликемия  
*Нарушения на нервната система:* главоболие, световъртеж  
*Сърдечни нарушения:* тахикардия  
*Съдови нарушения:* топли вълни, хипотензия  
*Стомашно-чревни нарушения:* повръщане  
*Общи нарушения и нарушения в мястото на прилагане:*  
реакция в мястото на инжектиране

Нечести  
( $> 1/1000, < 1/100$ )

*Психиатрични нарушения:* безсъние  
*Нарушения от страна на кожата и подкожната тъкан:*  
обрив, сърбеж

Редки  
( $> 1/10,000, < 1/1,000$ )

*Нарушения от страна на целия организъм:* фебрилитет  
Наблюдавани са изолирани случаи на маточен кръвоизлив/атония на матката. Честотата при клиничните проучвания не надвишава тази на контролните групи. Наблюдаван бе един случай на алергична реакция, който бе обсъждан вероятно да е свързан с atosiban.

#### 4.9 Предозиране

Съобщават се няколко случая на предозиране с atosiban, които са били без никакви специфични прояви или симптоми. Няма установено специфично лечение в случай на предозиране.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други гинекологични лекарствени продукти.  
АТС код: G02CX01.

TRACTOCILE съдържа atosiban (INN) – синтетичен пептид ([Mpa, D-Tyr (Et), Thr, Orn]-oxytocin), който е конкурентен антагонист на човешкия окситоцин на рецепторно ниво. На плъхове и морски свинчета бе установено, че atosiban се свързва с окситоциновите рецептори, намалява честотата на контракциите и тонуса на маточната мускулатура, което води до потискане на маточните контракции. Установено е също, че atosiban се свързва с вазопресиновите рецептори като инхибира ефекта на вазопресина. При експериментални животни atosiban не проявява сърдечно-съдови ефекти.

При преждевременно раждане на хора atosiban в препоръчаната дозировка потиска маточните контракции и предизвиква неподвижност на матката. Маточната релаксация след atosiban настъпва бързо, маточните контракции се намаляват значително в течение на 10 минути до постигане на устойчива неподвижност на матката ( $\leq 4$  контракции/час) за 12 часа.

Клиничните проучвания във фаза III (CAP-001 проучвания) включват данни от 742 жени, които са с диагноза преждевременно раждане на 23-33-та седмица от бременността и са рандомизирани да получават atosiban или  $\beta$ -адренергичен агонист (тестувана доза).

Главен критерий за оценка: основният резултат от ефикасността бе съотношението на жените запазили бременността си и не изискващи алтернативна токолиза в течение на 7 дни от започване на лечението. Данните показват, че 59,6% ( $n = 201$ ) и 47,7% ( $n = 163$ ) от пациентите с atosiban и  $\beta$ -адренергичен агонист жени ( $p = 0.0004$ ) респективно не са изисквали алтернативна токолиза в течение на 7 дни от започване на лечението. Повечето от нежелателните на лечението при CAP-001 бяха свързани с лошата поносимост. Недостатъците от лечението причинени от



недостатъчната ефикасност бяха значително ( $p = 0.003$ ) по-чести при atosiban ( $n = 48$ ; 14.2%), отколкото при третираните с  $\beta$ -агониста жени ( $n = 20$ ; 5,8%).

При CAP-001 проучванията възможността за запазване на бременността и не изискването на алтернативни токолитичи в течение на 7 дни от започване на лечението бе еднакво за лекуваните с atosiban и  $\beta$ -миметици жени в периода 24-28 гестационни седмици. Тази находка обаче се основава върху много малък брой наблюдавани случаи ( $n = 129$  пациенти).

Вторичен критерий за оценка: вторичните показатели за ефикасност включват съотношението на жените запазили бременността си в продължение на 48 часа от започване на лечението. Няма разлика по отношение на този показател между групите с atosiban и  $\beta$ -миметик.

Средната (SD) гестационна възраст при раждане бе еднаква и за двете групи: 35,6 (3,9) и 35,3 (4,2) седмици съответно за групите с atosiban и  $\beta$ -миметик

( $p = 0,37$ ). Достъпът до интензивни грижи за новороденото (NICU) бе еднакъв и за двете групи на лечение (приблизително 30%) както и за продължителността на престоя и изкуствено дишане. Средното (SD) тегло при раждането бе 2,491 (813) g при групата с atosiban и 2,461 (831) g при групата с  $\beta$ -агонист ( $p = 0,58$ ).

Последиците за плода и майката очевидно не се различават между групите с atosiban и  $\beta$ -агонист, но клиничните проучвания не бяха достатъчно убедителни за да изключат възможна разлика.

От 361 жени получаващи лечение с atosiban при проучванията във фаза III 73 имаха поне едно повторно лечение, 8 имаха поне 2 повторни лечения и 2 имаха 3 повторни лечения (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба).

Тъй като при контролирани рандомизирани проучвания на жени с по-малко от 24 пълни гестационни седмици не е установена безопасността и ефикасността на atosiban, то не се препоръчва лечението на тази група пациенти с atosiban (виж раздел 4.3.).

При контролирани с плацебо проучвания съотношението на показателя смъртност при плод/новородено бе 5/295 (1,7%) при групата с плацебо и 15/288 (5,2%) при групата с atosiban, от които два случая бяха наблюдавани на 5- и 8-месечна възраст. При 11 от 15-те случая на смъртност в групата с atosiban бяха наблюдавани при бременност от 20 до 24 гестационни седмици, макар че при тази подгрупа пациентите не бяха разпределени еднакво (19 жени на atosiban и 4 на плацебо). При жени с гестационна възраст над 24 седмици не бе наблюдавана разлика в честотата на смъртност (1,7% за групата с плацебо и 1,5% при групата с atosiban).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

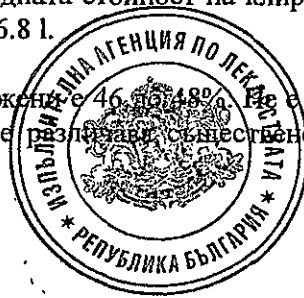
При здрави небременни жени получаващи инфузия с atosiban (10 до 300  $\mu\text{g}/\text{min}$  над 12 часа) равновесните плазмени концентрации се повишават пропорционално на дозата.

Установено бе, че клирънса, обема на разпределение и плазменият полуживот не зависят от дозата.

При жени с преждевременно раждане получаващи TRACTOCILE чрез инфузия (300  $\mu\text{g}/\text{min}$  в продължение на 6 до 12 часа) равновесни плазмени концентрации се достигат в течение на 1 час от започване на инфузията (средно  $442 \pm 73$  ng/ml или от 298 до 533 ng/ml).

След завършване на инфузията плазмената концентрация бързо намалява с начален ( $t_w$ ) и краен ( $t_p$ ) плазмен полуживот съответно  $0.21 \pm 0.01$  и  $1.7 \pm 0.3$  часа. Средната стойност на клирънса бе  $41.8 \pm 8.2$  l/h. Средната стойност на обема на разпределение бе  $18.3 \pm 6.8$  l.

Свързането на atosiban с плазмените протеини при бременни жени е 46 до 48%. Не е известно дали свободната фракция в компартментите на майката и плода се различават съществено. Atosiban не нарушава целостта на еритроцитите.



Atosiban преминава през плацентарната бариера. След инфузия на 300 µg/min при здрави бременни жени в срок на раждане съотношението на концентрацията на atosiban в плода и майката бе 0,12.

Два метаболита бяха идентифицирани в плазмата и урината на хора. Съотношението на основния метаболит M1 (des-(Orn, Gly-NH<sub>2</sub>) - [Mpa, D-Tyr (Et), Thr] - oxytocin) към концентрациите на atosiban в плазмата бе 1.4 и 2.8 съответно на 2-я час и в края на инфузията. Не е известно дали M1 се натрупва в тъканите. Atosiban е открит в малки количества в урината. Неговата концентрация в урината е около 50 пъти по-ниска, отколкото тази на M1. Количеството на елиминирания с фекалиите atosiban не е известно. Основният метаболит M1 е очевидно силен както изходното съединение за инхибиране на предизвиканите с окситоцин маточни контракции *in vitro*. Метаболит M1 се екскретира в кърмата (виж раздел 4.6.).

Няма опит от лечението с TRACTOCILE при пациенти с нарушена функция на черния дроб или бъбреците (виж раздел 4.2. и 4.4.).

Не е известно дали atosiban инхибира изоформите на цитохром P450 в черния дроб при хора (виж раздел 4.5.).

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са наблюдавани системни токсични ефекти по време на двуседмични венозни проучвания за токсичност (на плъхове и кучета) в дози, които са приблизително 10 пъти по-високи от терапевтичната доза при човека и по време на тримесечни проучвания за токсичност на плъхове и кучета (до 20 mg/kg дневно подкожно). Най-високата доза atosiban подкожно не предизвиква никакви нежелани ефекти е приблизително два пъти терапевтичната доза при хора.

Не са провеждани проучвания по отношение на фертилитета и ранното развитие на плода. Проучвания върху репродуктивната токсичност не показаха ефекти върху майката или потомството. Излагането на плода на плъхове бе около 4 пъти по-високо, отколкото плода на човека по време на венозна инфузия на жени. Проучванията върху експериментални животни показаха потискане на лактацията, както се очаква, от инхибиране действието на окситоцина.

При *in vivo* и *in vitro* тестове atosiban не показва данни за канцерогенна или мутагенна активност.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Манитол, солна киселина 1M и вода за инжекции.

### 6.2 Несъвместимости

Поради липсата на проучвания за несъвместимост този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти посочени в раздел 6.6.

### 6.3 Срок на годност

2 години.

След отваряне на флакона разреждането трябва да се направи незабавно.

Разреденият разтвор за венозно приложение трябва да се използва до 24 часа след неговото приготвяне.

### 6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 – 8 °C).

Да се съхранява в оригиналната опаковка.



## 6.5 Вид и състав на контейнера

Един флакон концентрат за инфузионен разтвор съдържа 5 ml разтвор, отговарящ на 37,5 mg atosiban. Безцветни стъклени флакони, прозрачни боросиликатни (тип I) запечатани със сива силиконова бромо-бутил гума запушалка, тип I и отключваща капачка от полипропилен и алуминий.

## 6.6 Указания за употреба и манипулиране

Преди прилагане флаконите трябва да се огледат за наличието на частици и потъмняване.

Приготвяне на разтвора за венозна инфузия:

За интравенозна инфузия след струйно въведената доза, Tractocile 7.5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разрежда в един от следните разтвори:

- 0,9% w/v разтвор на натриев хлорид
- Разтвор на Рингер лактат
- 5% w/v разтвор на глюкоза

Изтеглете 10 ml разтвор от 100 ml сак за инфузия и го изхвърлете. Заместете го с 10 ml Tractocile 7.5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор от два 5 ml флакони за да се получи концентрация от 75 mg atosiban в 100 ml.

Приготвеният продукт е бистър, безцветен разтвор без частици.

Натоварващата инфузия се прилага чрез инфузиране на 24 ml/час (т.е. 18 mg/час) от приготвения по-горе разтвор в продължение на над 3 часа под съответния медицински контрол в акушеро-гинекологично болнично заведение. След 3 часа скоростта на инфузията се намалява до 8 ml/час.

Пригответе нов 100 ml сак по същия описан начин за да може инфузията да продължи.

Ако се използва инфузионен сак с различен обем трябва да се направи съответното изчисление за приготвяне.

За постигане на точно дозиране се препоръчва използването на контролиращо инфузията приспособление за да се приспособи скоростта на оттока в капки за минута. Интравенозен перфузор може да осигури подходяща скорост на инфузия в рамките на препоръчаните дозови нива на Tractocile.

Поради липсата на проучвания за несъвместимост този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти (виж раздел 6.2.). Ако други лекарствени продукти трябва да се прилагат интравенозно по същото време трябва да се постави венозна каниюла или да се използва друго място за интравенозно въвеждане. Това позволява продължителен независим контрол на скоростта на инфузията.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Борола ЕООД, ул. "Цар Самуил" 125, 1202 София, България

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

