

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TRACTOCILE 7.5 mg/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml разтвор съдържа 7.5 mg atosiban свободна база под формата на atosiban acetate.
За помощните вещества вж т. 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен 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 ≥ 4 за 30 минути
- разширение на маточната шийка от 1 до 3 см (0-3 см за нераждали жени) и скъсяване при $\geq 50\%$
- възраст ≥ 18 години
- период на бременността от 24 до 33-та пълни седмици
- нормална сърдечна честота на плода

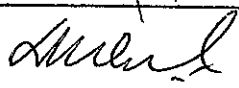
4.2 Дозировка и начин на употреба

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 трябва да започне колкото е възможно по-скоро след поставяне на диагнозата преждевременно раждане. Инжектиран веднъж струйно венозно се продължава с венозна инфузия (виж Кратката характеристика на продукта TRACTOCILE 7.5 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор). В случай на запазване на маточните контракции по време на лечение с TRACTOCILE трябва да се обсъди алтернативно лечение.

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

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № АЗ 121 / 23.05.06	
696/09.05.06	



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

Етап	Дозов режим	Скорост на инжектиране/ инфузия	Доза Atosiban
1	0,9 ml струйно венозно	над 1 минута	6.75 mg
2	3 часова натоварваща венозна инфузия	24 ml/час	18 mg/час
3	последваща венозна 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
- Предлежаща 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 многоплодна 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.

Мониторирани 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-адреномиметици.

Нежеланите ефекти при жените бяха следните:

Много чести
($> 1/10$)

Чести
($> 1/100, < 1/10$)

Стомашно-чревни нарушения: гадене

Нарушения в метаболизма и храненето
Нарушения на нервната система



Нечести
($>1/1000, <1/100$)

Редки
($>1/10,000, <1/1,000$)

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
Психиатрични нарушения: безсъние
Нарушения от страна на кожата и подкожната тъкан:
обрив, сърбеж
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 (≤ 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 β -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 лекуваните с atosiban и β -адренергичен агонист жени ($p = 0.0004$) респективно не са родили и не са изисквали алтернативна токолиза в течение на 7 дни от започване на лечението. Повечето от недостатъците 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 β -агониста жени ($n = 20$; 5,8%).

При CAP-001 проучванията възможността за запазване на бременността и не изискването на алтернативни токолитици в течение на 7 дни от започване на лечението бяха по-високи за лекуваните с atosiban и β -миметици жени в периода 24-28 гестационни седмици. Възможността 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 β -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 β -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 β -агонист ($p = 0,58$).

Последиците за плода и майката очевидно не се различават между групите с atosiban и β -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 клирънс, обема на разпределение и плазменият полуживот не зависят от дозата.

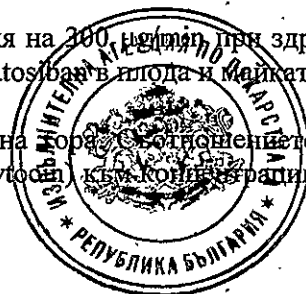
При жени с преждевременно раждане получаващи TRACTOCILE чрез инфузия (300 $\mu\text{g}/\text{min}$ в продължение на 6 до 12 часа) равновесни плазмени концентрации се достигат в течение на 1 час от започване на инфузията (средно 442 ± 73 ng/ml или от 298 до 533 ng/ml).

След завършване на инфузията плазмената концентрация бързо намалява с начален (t_{α}) и краен (t_{β}) плазмен полуживот съответно 0.21 ± 0.01 и 1.7 ± 0.3 часа. Средната стойност на клирънс бе 41.8 ± 8.2 l/h. Средната стойност на обема на разпределение бе 18.3 ± 6.8 l.

Свързването 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 различава съществено. Atosiban не нарушава целостта на еритроцитите.

Atosiban преминава през плацентарната бариера. След инфузия на 300 $\mu\text{g}/\text{min}$ 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 бременни жени. Съотношението на основния метаболит M1 (des-(Orn, Gly-NH₂) - [Mpa, D-Tyr (Et), Thr] - охутосил 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 предизвикваща 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.

6.3 Срок на годност

2 години.

Продуктът трябва да се използва веднага след отваряне на флакона

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 инжекционен разтвор съдържа 0,9 ml, отговарящи на 5 mg atosiban. Безцветни стъклени флакони, прозрачни боросиликатни (тип I) сива силиконова бромобутил гумена запушалка, тип I и отключваща капачка от алуминий.



6.6 Указания за употреба и манипулиране

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

Приготвяне на началната венозна инжекция:

Изтегля се 0,9 ml от флакона с 0,9 ml TRACTOCILE 7.5 mg/ml инжекционен разтвор и се прилага бавно струйно венозно в продължение на една минута при съответното медицинско наблюдение в акушеро-гинекологичното отделение. TRACTOCILE 7.5 mg/ml инжекционен разтвор трябва да се използва веднага.

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти (виж 6.2).

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

