

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRACTOCILE 7.5 mg/ml enjeksiyonluk solüsyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 1 ml solüsyon atosiban asetata eşdeğer 7.5 mg atosiban içerir. Her bir flakon ise 6.75 mg atosiban içerir.

Bölüm 6.6'daki uygulamaya göre seyreltildikten sonra atosibanın konsantrasyonu 0.75 mg/ml'dir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Renksiz saydam flakon içinde berrak renksiz solüsyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- 30 dakika içerisinde 4 ya da daha fazla sayıda ve en az 30 saniye süren düzenli uterus kontraksiyonları olan,
- Servikal açıklığı 1-3 cm (nulliparas için 0-3) ve silinmesi %50 ya da daha fazla olan,
- 18 yaş ya da daha büyük,
- Gebelik süresi 24 ile 33 haftasını tamamlamış,
- Normal bir fetal kalp atım hızı olan gebelerde

Kısa zaman içinde oluşma riski bulunan, erken doğumun geciktirilmesinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

TRACTOCILE tedavisi, erken doğum tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve sürdürülmelidir.

TRACTOCILE 7.5 mg/ml Enjeksiyonluk Solüsyonun başlangıç bolus enjeksiyonu kullanılarak yapılan I.V. tedavi, erken doğum teşhisinden sonra en kısa sürede başlatılmalıdır. Bir kez bolus enjekte edildikten sonra infüzyon ile devam edilmelidir.

TRACTOCILE, I.V. olarak arka arkaya 3 aşamada uygulanır:

1. TRACTOCILE 7.5 mg/ml Enjeksiyonluk Solüsyon ile uygulanan bir başlangıç bolus dozu (6.75 mg),
2. Hemen arkasından, 3 saat boyunca TRACTOCILE 7.5 mg/ml İnfüzyon Solüsyonu için Konsantre ile uygulanan bir sürekli yüksek doz infüzyonu (yükleme infüzyon 300 µg/dak),
3. Sonrasında 45 saate kadar, TRACTOCILE 7.5 mg/ml İnfüzyon Solüsyonu için Konsantre'nin düşük bir dozu (takip eden infüzyon 100 µg/dak) uygulanır.

Tedavinin süresi 48 saati geçmemelidir. TRACTOCILE tedavisinin tam kürü sırasında verilen toplam doz tercihen 330 mg atosiban asetatı geçmemelidir.

TRACTOCILE ile tedavisi sırasında uterus kontraksiyonlarının devam etmesi durumunda, alternatif tedavi düşünülmelidir.

İnfüzyonun takip ettiği bolus enjeksiyonun tam pozolojisi, aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

Basamak	Rejim	Enjeksiyon/İnfüzyon Hızı	Atosiban dozu
1	0.9 ml I.V. bolus	1 dakikadan fazla	6.75 mg
2	3 saat I.V. yükleme infüzyonu	24 ml/saat	18 mg/saat (300 mcg/dak)
3	Takip eden I.V infüzyon	8 ml/saat	6 mg/saat (100 mcg/dak)

Tedavi tekrarı

TRACTOCILE'in gerekli olduğu tedavi tekrarı durumunda da TRACTOCILE 7.5 mg/ml Enjeksiyonluk Solüsyon'un bolus enjeksiyonu ile başlanmalı ve TRACTOCILE 7.5 mg/ml İnfüzyon Solüsyonu için Konsantre ile devam edilmelidir.

Uygulama şekli:

TRACTOCILE, intravenöz (I.V.) enjeksiyon olarak uygulanmaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda, doz ayarlamasının gerekliliğini gösteren hiçbir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon: Geçerli değildir.

Geriatrik popülasyon: Veri yoktur.

Kullanım için hazırlama

Flakonlar, uygulamadan önce partikül madde içerip içermediği ve renginin bozulup bozulmadığı kontrol edilmelidir.

Başlangıç I.V. enjeksiyonunun hazırlanması:

TRACTOCILE 7.5 mg/ml Enjeksiyonluk Solüsyonun 0.9 ml'si çekilip bir dakika içinde I.V. bolus enjeksiyon olarak yeterli tıbbi gözetim altında uygulanır. TRACTOCILE 7.5 mg/ml Enjeksiyonluk Solüsyon hemen kullanılmalıdır.

Geçimsizlik çalışmaları bulunmadığından dolayı bu ilaç diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır. (bkz. bölüm 6.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

TRACTOCILE, aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Gebelik süresi 24 haftanın altında veya 33 haftanın üstünde ise,
- Gebelik süresi 30 haftanın üstünde iken membranların prematüre yırtılması,
- İntrauterin büyümenin yavaşlaması ve anormal fetal kalp hızı,
- Derhal doğumu gerektiren antepartum uterus kanaması,
- Doğumu gerektiren eklampsi ve ciddi pre-eklampsi,
- Uterusta fetal ölüm,
- Şüpheli intrauterin enfeksiyon,
- Plasenta praevia,
- Abruptio plasenta,
- Gebeliğin sürdürülmesinin tehlikeli olduğu anne veya fetusun diğer durumları,
- Etkin maddeye veya formülasyonda kullanılan herhangi bir bileşene karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Membranların prematüre yırtılmasının dışlanamadığı hastalarda TRACTOCILE kullanıldığında, doğumun geciktirilmesinin yararları, koryoamniyonitisin potansiyel riskine karşı değerlendirilmelidir.

Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda, TRACTOCILE tedavisi ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

TRACTOCILE, anormal plasental yeri olan hastalarda kullanılmamıştır.

Tedavi edilen hasta sayısının az olmasından dolayı, çoğul gebeliklerde ya da gebelik süresi 24 ile 27 hafta arasında olanlarda TRACTOCILE'in kullanımı ile ilgili sınırlı klinik tecrübe bulunmaktadır. Bu sebepten dolayı, bu alt gruplarda TRACTOCILE'in yararı kesin değildir.

TRACTOCILE ile tedavi tekrarı mümkündür fakat 3 tedavi tekrarına kadar çoğul tedavi tekrarları ile ilgili sınırlı klinik tecrübe mevcuttur (bkz. bölüm 4.2).

İntrauterin büyümenin yavaşlaması durumunda, TRACTOCILE uygulamasının başlanması veya devam ettirilmesi kararı, fetal olgunluğun değerlendirilmesine bağlıdır. TRACTOCILE uygulaması sırasında, devam eden uterus kontraksiyonları durumunda uterus kontraksiyonu ve fetal kalp hızının izlenmesi dikkate alınmalıdır.

Bir oksitosin antagonisti olarak, atosiban teorik olarak uterus gevşemesini ve postpartum kanamayı kolaylaştırır, bu sebepten dolayı, doğum sonrası kan kaybı izlenmelidir. Bununla beraber, klinik çalışmalar sırasında, yetersiz uterus kontraksiyonu postpartum dönemde gözlenmemiştir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Atosibanın sitokrom P450 ilaç-ilaç etkileşimlerinde ilişkili olması muhtemel değildir. *In vitro* araştırmalarında atosibanın sitokrom P450 sistemi için substrat olmadığı ve ilaç metabolize sitokrom P450 enzimlerini etkilemediği gösterilmiştir.

Etkileşim çalışmaları, sağlıklı ve gönüllü kadınlarda betametazon ve labetalol ile gerçekleştirilmiştir. Atosiban ve betametazon arasında klinik etkileşim gözlenmemiştir. Atosiban ve labetalol birlikte uygulandığında, labetalolün C_{max} 'ı %36 azalmış, T_{max} 'ı 45 dakika artmıştır. Bununla birlikte, AUC değişmemiştir. Klinik yönüyle anlamlı bir etkileşim gözlenmemiştir.

Labetalol dışında antibiyotikler, ergot alkaloidleri ve anti-hipertansif ajanlar ile etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon: Geçerli değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelikte kategorisi: A (özellikle 24 ile 33. gebelik haftaları arasında kullanılmak üzere geliştirilmiştir).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri yoktur.

Gebelik dönemi

TRACTOCILE, sadece gebelik süresi 24 – 33 hafta iken erken doğum teşhis edilen durumlarda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

TRACTOCILE klinik çalışmalarında, laktasyon üzerine herhangi bir etki gözlenmemiştir. Az miktarda atosibanın, plazmadan süte geçtiği gösterilmiştir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Embriyotoksisite çalışmalarında, atosibanın hiçbir toksik etkisi gözlenmemiştir. Erken embriyonik gelişme ve üremeyi kapsayan bir çalışma gerçekleştirilmemiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Uygulanabilir değildir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda TRACTOCILE kullanımı sırasında, atosibanın anne için söz konusu olan muhtemel istenmeyen etkileri belirlenmiştir. Annede görülen istenmeyen etkiler genellikle hafif şiddettedir. TRACTOCILE ile tedavi edilen hastaların toplam %48'inde istenmeyen etkiler gözlenmiştir.

Yeni doğan için, klinik çalışmalarda atosibanın herhangi bir spesifik istenmeyen etkisi gözlenmemiştir. Advers etkiler, normal varyasyon aralığındadır ve hem plasebo hem de beta-mimetik grup etkileriyle kıyaslanabilir.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sınıflama kullanılarak sıklık gruplarına ayrılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: Hiperglisemi

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın olmayan: İnsomni

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Kardiyak bozukluklar

Yaygın: Taşikardi

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Hipotansiyon

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Kusma

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, döküntü

Üreme sistemi ve göğüs bozuklukları

Yaygın olmayan: Rahim içi kanama, rahim içi atoni

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Sıcak basması, enjeksiyon bölgesi reaksiyon

Yaygın olmayan: Ateş

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Birkaç doz aşımı vakası rapor edilmiştir, spesifik belirti veya semptom gözlenmeksizin oluşmuşlardır. Doz aşımı durumunda bilinen spesifik bir tedavi yolu bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer jinekolojikler, tokolitikler
ATC kodu: G02CX01

TRACTOCILE, reseptör düzeyinde human oksitosinin kompetitif antagonisti bir sentetik peptid ([Mpa¹, D-Tyr (Et)², Thr⁴, Orn⁸]-oksitosin) olan atosiban (INN) içerir. Sıçanlarda ve kobaylarda, atosibanın oksitosin reseptörlerine bağlanarak kontraksiyonların frekansını ve uterus kas yapısının tonüsünü azaltıp, uterus kontraksiyonlarının baskılanmasına neden olduğu gösterilmiştir. Atosiban aynı zamanda, vazopressin reseptörüne bağlanarak vazopressinin etkisini inhibe eder. Atosiban hayvanlarda kardiyovasküler etki göstermemiştir.

İnsanlarda erken doğumda, önerilen dozda atosiban, uterus kontraksiyonlarını antagonize eder ve uterus hareketsizliğini indükler. Atosibanı takiben uterusda gevşemenin başlaması hızlıdır, uterus kontraksiyonları 10 dakika içerisinde, 12 saat için stabil uterus hareketsizliğini (≤ 4 kontraksiyon / saat) elde etmek için önemli şekilde azalır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Klirens, dağılım hacmi ve yarı ömür dozdan bağımsız olarak bulunmuştur.

Emilim:

Geçerli değildir.

Dağılım:

TRACTOCILE infüzyonu (12 saatten fazla süre ile 10-300 µg/dak) alan sağlıklı gebe olmayan kişilerde, sabit plazma konsantrasyonları dozla orantılı olarak artmıştır.

TRACTOCILE infüzyonu (6-12 saat süre ile 300 µg/dak) alan erken doğum sancısı olan kadınlarda, infüzyonun (ortalama 442 ± 73 ng/ml, aralık 298-533 ng/ml) başlangıcını takip eden 1 saat içinde sabit plazma konsantrasyonlarına ulaşılmıştır.

Hamile kadınlarda, atosibanın plazma proteine bağlanma oranı %46 – %48’dir. Maternal ve fetal kompartmanlardaki serbest fraksiyonun büyük oranda değişip değişmediği bilinmemektedir. Atosiban, kırmızı kan hücrelerine nüfuz etmez.

Biyotransformasyon:

İnsanlarda idrar ve plazmada 2 metabolit belirlenmiştir. Plazmada, ana metabolitin (M1) (des-(Orn⁸, Gly-NH₂⁹)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-oksitosin), atosiban konsantrasyonlarına oranı 2.saat ve infüzyonun sonunda sırasıyla 1.4 ve 2.8’dir. M1’in dokularda birikip birikmediği

henüz bilinmemektedir. Atosiban, idrarda az miktarda bulunur, üriner konsantrasyonu M1'e göre yaklaşık 50 kat daha azdır. Dışkı ile elimine olan atosiban oranı bilinmemektedir. Ana metabolit (M1), görünüşe göre oksitosin tarafından indüklenen uterus kontraksiyonlarını *in vitro* olarak inhibe etmede 10 kat daha az potenttir. Metabolit (M1), süt ile atılır (bkz. bölüm 4.6).

Eliminasyon:

İnfüzyonun tamamlanmasını takiben, plazma konsantrasyonu başlangıç ($t_{\alpha}=0.21 \pm 0.01$ saat) ve terminal ($t_{\beta}=1.7 \pm 0.3$ saat) yarı ömrü ile hızla azalmıştır. Ortalama klirens değeri 41.8 ± 8.2 litre/saat'dır. Dağılıma hacminin ortalama değeri 18.3 ± 6.8 litredir.

Atosiban, plasentayı geçer. Sağlıklı gebe kadınlarda $300 \mu\text{g}/\text{dak'lık}$ bir infüzyonu takiben, fetal/maternal atosiban konsantrasyon oranı 0.12'dir.

Atosibanın, insanlarda hepatik sitokrom P450 izoformlarını inhibe edip etmediği bilinmemektedir (bkz. bölüm 4.5)

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda, TRACTOCILE tedavisi ile ilgili hiçbir tecrübe mevcut değildir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

İnsan terapötik dozunun yaklaşık 10 kat daha fazla dozlarda yapılan 2 haftalık I.V. toksisite çalışmaları sırasında (sıçanlarda ve köpeklerde) ve sıçanlarda ve köpeklerde yapılan 3 aylık toksisite çalışmaları sırasında ($20 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$ s.c.'a kadar) hiçbir sistemik toksik etki gözlenmemiştir. Hiçbir yan etki oluşturmeyen en yüksek atosiban subkutan dozu, terapötik insan dozunun yaklaşık 2 katıdır.

Fertiliteyi ve erken embriyonik gelişmeyi kapsayan bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Üreme toksisite çalışmalarında, anne veya bebeklerde hiçbir etki gözlenmemiştir. Sıçan fetusunun maruziyeti, kadınlarda I.V. infüzyon sırasında insan fetusu tarafından alınandan yaklaşık 4 kat daha fazladır. Hayvan çalışmalarında beklendiği gibi, oksitosinin inhibisyon etkisinden kaynaklanan laktasyon inhibisyonu gözlenmiştir.

In vitro ve *in vivo* testlerde atosibanın onkogenik veya mutajenik etkisi gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

Hidroklorik asit 1 M

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmalarının bulunmaması nedeniyle bu ilacın diğer ilaçlarla karıştırılmaması gerekir.

6.3 Raf ömrü

48 ay.

Flakon açıldıktan sonra seyreltme hemen yapılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2⁰C – 8⁰C arasında buzdolabında ve orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

1 flakon 0.9 ml infüzyon solüsyonu için konsantre içerir.

Gri silikonize bromo-butil kauçuk tıpa, tip 1 ve polipropilen ve alüminyum kapak ile kapatılmış renksiz, saydam borosilikat (tip 1) cam flakon.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik yoktur. Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ferring İlaç San.ve Tic. Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. Nurol Plaza No.255 A Blok Kat 13
Maslak 34398 İstanbul

Tel: (0212) 335 62 00
Faks: (0212) 285 42 74
e-posta: TR0-info@ferring.com

8. RUHSAT NUMARASI

120/7

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.05.2006
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ