

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml solution injectable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 0,9 ml de solution contient 6,75 mg d'atosiban (sous forme d'acétate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution claire, incolore sans particule.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Tractocile est indiqué pour retarder l'accouchement en cas de menace d'accouchement prématuré chez les femmes enceintes adultes :

- présentant des contractions utérines régulières d'une durée d'au moins 30 secondes et survenant au moins 4 fois en 30 minutes,
- ayant une dilatation du col de 1 à 3 cm (0-3 chez les nullipares) et un effacement  $\geq 50\%$ ,
- ayant un âge gestationnel de 24 semaines à 33 semaines incluses,
- présentant un rythme cardiaque fœtal normal.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Le traitement par Tractocile doit être instauré et suivi par un médecin expérimenté dans le traitement des femmes en travail prématuré.

Tractocile est administré par voie intraveineuse en trois étapes successives : un bolus initial (6,75 mg), effectué avec Tractocile 6,75 mg/0,9 ml solution injectable, suivi immédiatement d'une perfusion continue à forte dose (perfusion de charge 300  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) de Tractocile 37,5 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion pendant trois heures, suivie d'une perfusion à dose plus faible de Tractocile 37,5 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion (perfusion d'entretien 100  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) pendant 45 heures au maximum. La durée du traitement ne doit pas dépasser 48 heures. De préférence, la dose totale administrée au cours d'un traitement complet par Tractocile ne doit pas dépasser 330,75 mg d'atosiban.

Le traitement intraveineux par injection d'un bolus initial doit débiter dès que possible après l'établissement du diagnostic de travail prématuré. Après injection du bolus, on doit poursuivre avec la perfusion (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de Tractocile 37,5 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion). En cas de persistance des contractions utérines au cours du traitement par Tractocile, un traitement alternatif doit être envisagé.

Le tableau ci-après indique la posologie complète pour l'injection du bolus suivi des perfusions :

Etape	Mode d'administration	Vitesse de perfusion	Dose d'atosiban
-------	-----------------------	----------------------	-----------------

1	0,9 ml en bolus intraveineux administré pendant 1 minute.	Sans objet	6,75 mg
2	Perfusion de charge intraveineuse pendant 3 heures.	24 ml/heure (300 µg/min)	54 mg
3	Perfusion d'entretien intraveineuse jusqu'à 45 heures.	8 ml/heure (100 µg/min)	Jusqu'à 270 mg

### Renouvellement du traitement :

Lorsqu'un renouvellement du traitement par atosiban est nécessaire, celui-ci doit également débiter par l'administration en bolus de Tractocile 6,75 mg/0,9 ml solution injectable, suivie de la perfusion de Tractocile 37,5 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion.

#### *Patientes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale*

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'atosiban chez des patientes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale. Il est peu probable qu'un ajustement de la dose soit nécessaire en cas d'insuffisance rénale, étant donné que seule une petite quantité d'atosiban est excrétée dans les urines. Chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique, l'atosiban doit être utilisé avec prudence.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Tractocile chez les femmes enceintes de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### 4.3 Contre-indications

Tractocile ne doit pas être utilisé dans les conditions suivantes :

- Age gestationnel inférieur à 24 semaines ou supérieur à 33 semaines complètes ;
- Rupture prématurée des membranes au-delà de 30 semaines de gestation ;
- Rythme cardiaque fœtal anormal ;
- Hémorragie utérine ante-partum nécessitant l'accouchement immédiat ;
- Eclampsie et pré-éclampsie sévère nécessitant l'accouchement ;
- Mort fœtale in utero ;
- Suspicion d'infection utérine ;
- Placenta praevia ;
- Hématome rétroplacentaire ;
- Tout autre facteur, chez la mère ou le fœtus, rendant la poursuite de la grossesse dangereuse ;
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lorsqu'atosiban est utilisé chez des patientes chez lesquelles la survenue d'une rupture prématurée des membranes ne peut pas être exclue, le bénéfice d'un accouchement retardé doit être évalué par rapport au risque potentiel d'une chorioamniotite.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'atosiban chez des patientes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale. Il est peu probable qu'un ajustement de la dose soit nécessaire en cas d'insuffisance rénale, étant donné que seule une petite quantité d'atosiban est excrétée dans les urines.

Chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique, l'atosiban doit être utilisé avec prudence (voir rubriques 4.2 et 5.2).

L'expérience clinique acquise avec atosiban est limitée chez les patientes présentant des grossesses multiples ou ayant un âge gestationnel compris entre 24 et 27 semaines, du fait du petit nombre de patientes traitées. Par conséquent, le bénéfice d'atosiban chez ces sous-populations est à évaluer.

Le renouvellement d'un traitement par Tractocile est possible, mais l'expérience clinique avec des traitements répétés, jusqu'à 3 renouvellements, est faible (voir rubrique 4.2).

En cas de retard de croissance intra-utérin, la décision de poursuivre ou de ré-initier l'administration de Tractocile dépend de l'évaluation de la maturité fœtale.

Une surveillance des contractions utérines et du rythme cardiaque fœtal doit être envisagée lors de l'administration d'atosiban et en cas de persistance des contractions utérines.

En tant qu'antagoniste de l'ocytocine, atosiban peut théoriquement favoriser le relâchement du muscle utérin et une hémorragie post-partum. En conséquence, il est nécessaire de contrôler les pertes sanguines après l'accouchement. Cependant, aucune contraction utérine post-partum anormale n'a été observée au cours des essais cliniques.

Les grossesses multiples et les médicaments ayant une activité tocolytique tels que les inhibiteurs calciques ou les bêtamimétiques exposent à un risque accru d'œdèmes pulmonaires. Par conséquent, l'atosiban doit être utilisé avec prudence en cas de grossesse multiple et/ou d'administration concomitante d'autres médicaments ayant une activité tocolytique (voir rubrique 4.8).

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Il est peu probable qu'atosiban soit impliqué dans des interactions médicamenteuses faisant intervenir le cytochrome P450 puisque des études *in vitro* ont démontré qu'atosiban n'est pas un substrat pour le système du cytochrome P450, et n'inhibe pas l'action des enzymes du cytochrome P450 participant au métabolisme des médicaments.

Des études d'interaction ont été conduites avec le labétalol et la bêtaméthasone chez des femmes volontaires sains. Aucune interaction cliniquement significative n'a été rapportée entre atosiban et la bêtaméthasone ou le labétalol.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

Atosiban ne doit être utilisé que lorsqu'un travail prématuré a été diagnostiqué à partir de la 24<sup>ème</sup> semaine de gestation et jusqu'à la 33<sup>ème</sup> semaine incluse. Si, pendant la grossesse, la femme allaite déjà un enfant né plus tôt, l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par Tractocile, étant donné que la sécrétion d'ocytocine pendant l'allaitement peut augmenter les contractions utérines et peut neutraliser l'effet du traitement tocolytique.

Dans les études cliniques sur atosiban, aucun effet n'a été observé sur l'allaitement. Le passage de l'atosiban du plasma dans le lait maternel des femmes qui allaitent est faible.

Les études de toxicité embryo-fœtale n'ont montré aucun effet toxique de l'atosiban. Aucune étude couvrant la période avant l'implantation jusqu'au début du développement embryonnaire n'a été réalisée (voir rubrique 5.3).

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Sans objet.

#### **4.8 Effets indésirables**

Les éventuels effets indésirables d'atosiban ont été décrits chez les mères traitées par atosiban au cours des essais cliniques. Au total 48% des patientes traitées par atosiban ont présenté des effets indésirables pendant les essais cliniques. Les effets indésirables observés étaient généralement modérés. Les nausées sont l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez la mère (14%).

Chez le nouveau-né, les essais cliniques n'ont révélé aucun effet indésirable spécifique de l'atosiban. Les effets indésirables observés chez le nourrisson sont dans les limites de variations normales et sont comparables à ceux des groupes placebo et sous bêtamimétiques.

La fréquence des effets indésirables énumérés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

MedDRA SOC	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système immunitaire				Réaction allergique
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyperglycémie		
Affections psychiatriques			Insomnie	
Affections du système nerveux		Céphalées, vertiges		
Affections cardiaques		Tachycardie		
Affections vasculaires		Hypotension, Bouffées de chaleur		
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Prurit, Rash	
Affections des organes de reproduction et du sein				Hémorragie utérine, atonie utérine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réaction au niveau du site d'injection	Fièvre	

#### Expérience post-commercialisation

Des événements respiratoires dont des dyspnées et des œdèmes pulmonaires, en particulier en cas d'administration concomitante avec d'autres médicaments ayant une activité tocolytique tels que les inhibiteurs calciques et les bêtamimétiques, et/ou chez les femmes ayant une grossesse multiple, ont été rapportés depuis la commercialisation de Tractocile.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

## **4.9 Surdosage**

Peu de cas de surdosage ont été rapportés avec atosiban. Ils se manifestent sans signe ou symptôme spécifique. Il n'existe pas de traitement spécifique connu en cas de surdosage.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres produits gynécologiques, Code ATC : G02CX01.

Tractocile contient de l'atosiban (DCI), peptide de synthèse ([Mpa<sup>1</sup>, D-Tyr(Et)<sup>2</sup>, Thr<sup>4</sup>, Orn<sup>8</sup>]-ocytocine), qui est un antagoniste compétitif de l'ocytocine au niveau des récepteurs. Chez le rat et le cobaye, il a été démontré qu'atosiban se lie aux récepteurs de l'ocytocine, diminue la fréquence des contractions et la tonicité du muscle utérin, entraînant la suppression des contractions utérines. Il a été également démontré que l'atosiban se lie aux récepteurs de la vasopressine, inhibant ainsi l'effet de la vasopressine. Chez les animaux, l'atosiban n'a pas eu d'effet cardio-vasculaire.

Chez la femme en travail prématuré, l'atosiban, aux doses recommandées, s'oppose aux contractions utérines et induit le repos du muscle utérin. Le relâchement utérin survient rapidement après l'administration intraveineuse de l'atosiban, les contractions utérines étant significativement réduites dans les 10 minutes et le repos du muscle utérin maintenu stable ( $\leq 4$  contractions/heure) pendant 12 heures.

Les essais cliniques de phase III (études CAP-001) ont fourni des données sur 742 femmes chez lesquelles un travail prématuré a été diagnostiqué au cours de la 23<sup>ème</sup> à la 33<sup>ème</sup> semaine de gestation et qui ont reçu par randomisation soit atosiban (selon ce schéma posologique) soit un  $\beta$ -agoniste (à la dose titrée).

Objectif principal : le critère principal d'efficacité était le pourcentage de femmes n'ayant pas accouché et n'ayant pas nécessité de traitement tocolytique alternatif durant les 7 jours suivant l'instauration du traitement. Les données montrent que 59,6% (n=201) et 47,7% (n=163) des femmes traitées respectivement par l'atosiban et par un  $\beta$ -agoniste (p = 0,0004) n'ont pas accouché et n'ont pas nécessité d'autre traitement tocolytique durant les 7 jours suivant l'instauration du traitement. La plupart des échecs au traitement dans CAP-001 étaient dus à une tolérance faible. Les échecs au traitement liés à une efficacité insuffisante étaient significativement (p = 0,0003) plus fréquents chez les femmes traitées par l'atosiban (n=48, 14,2%) que chez les femmes sous  $\beta$ -agoniste (n=20, 5,8%). Dans les études CAP-001, la probabilité de non-accouchement et de non-recours aux traitements tocolytiques alternatifs durant les 7 jours suivant l'instauration du traitement était semblable chez les femmes traitées par atosiban et par bêtamimétiques à l'âge gestationnel allant de la 24<sup>ème</sup> semaine à la 28<sup>ème</sup> semaine. Cependant, ces résultats reposent sur un très faible nombre de patients (n=129).

Objectif secondaire : les paramètres secondaires d'efficacité comportaient la proportion de femmes n'ayant pas accouché durant les 48 heures suivant l'instauration du traitement. Il n'y avait pas de différence entre les groupes sous atosiban et sous bêtamimétiques au vu de ce paramètre.

La durée moyenne (DS) de gestation à l'accouchement était la même dans les deux groupes : 35,6 semaines (3,9) et 35,3 semaines (4,2) pour respectivement l'atosiban et le  $\beta$ -agoniste, (p = 0,37). Le taux d'admission en unité de soins intensifs néonataux était similaire pour les deux groupes (environ 30%), ainsi que la durée du séjour et de la ventilation assistée. Le poids moyen (DS) à la naissance était de 2491 g (813 g) dans le groupe atosiban et 2461 g (831 g) dans le groupe  $\beta$ -agoniste (p = 0,58).

Les critères relatifs au fœtus et à la mère n'ont montré aucune différence entre les 2 groupes atosiban et  $\beta$ -agoniste, mais les études cliniques n'ont pas une puissance statistique suffisante pour exclure une possible différence.

Parmi les 361 femmes traitées par atosiban, au cours des études de phase III, 73 ont eu leur traitement renouvelé au moins une fois, 8 au moins 2 fois et 2 ont eu leur traitement renouvelé 3 fois (voir rubrique 4.4).

La sécurité et l'efficacité d'atosiban n'ayant été établie dans aucune étude randomisée contrôlée chez la femme enceinte dont le terme de la grossesse est inférieur à 24 semaines complètes, le traitement de ce groupe de patientes avec atosiban n'est pas recommandé (voir rubrique 4.3).

Dans une étude contrôlée versus placebo, les morts fœtales/de nourrissons étaient au nombre de 5/295 (1,7%) dans le groupe placebo et de 15/288 (5,2%) dans le groupe atosiban, parmi lesquelles deux sont survenues chez des fœtus de cinq et huit mois. Onze des 15 morts dénombrées dans le groupe atosiban sont survenues pendant des grossesses dont le terme était de 20 à 24 semaines, quoique la répartition des patientes dans ce sous-groupe était inégale (19 femmes sous atosiban, 4 sous placebo). Pour les femmes dont le terme de la grossesse était supérieur à 24 semaines, aucune différence dans le taux de mortalité n'a pu être observée (1,7% dans le groupe placebo et 1,5% dans le groupe atosiban).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez les volontaires sains non enceintes recevant des perfusions d'atosiban (10 à 300 µg/min pendant 12 heures), les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont augmenté proportionnellement à la dose.

La clairance, le volume de distribution et la demi-vie sont indépendants de la dose.

Chez les femmes en travail prématuré qui ont reçu une perfusion d'atosiban (300 µg/min pendant 6 à 12 heures), les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont été atteintes dans l'heure suivant la mise en place de la perfusion (moyenne  $442 \pm 73$  ng/ml, limites 298 à 533 ng/ml).

Après la fin de la perfusion, la concentration plasmatique a rapidement diminué, avec une demi-vie initiale ( $t_{\alpha}$ ) et finale ( $t_{\beta}$ ) de  $0,21 \pm 0,01$  heures et de  $1,7 \pm 0,3$  heures, respectivement. La valeur moyenne de la clairance était de  $41,8 \pm 8,2$  l/h. La valeur moyenne du volume de distribution était de  $18,3 \pm 6,8$  l.

Le taux d'atosiban lié aux protéines plasmatiques est de 46 à 48% chez la femme enceinte. On ne sait pas si la fraction libre d'atosiban diffère beaucoup dans les compartiments maternel et fœtal. L'atosiban ne pénètre pas dans les globules rouges.

L'atosiban traverse le placenta. Après une perfusion de 300 µg/min à des femmes enceintes, en bonne santé à terme, le rapport de la concentration fœtale/maternelle de l'atosiban était de 0,12. Deux métabolites ont été identifiés dans le plasma et l'urine de la femme. Le métabolite principal M1 est la des-(Orn<sup>8</sup>, Gly-NH<sub>2</sub><sup>9</sup>)-[Mpa<sup>1</sup>, D-Tyr(Et)<sup>2</sup>, Thr<sup>4</sup>]-ocytocine. Le rapport des concentrations plasmatiques du métabolite principal M1 / atosiban était respectivement de 1,4 et de 2,8 à la deuxième heure et à la fin de la perfusion. La possibilité d'une accumulation du métabolite M1 dans les tissus n'est pas connue. Atosiban est retrouvé seulement en faible quantité dans les urines, où sa concentration est environ 50 fois inférieure à celle de M1. La proportion d'atosiban éliminé dans les fèces n'est pas connue. *In vitro*, le métabolite principal M1 a un pouvoir d'inhibition des contractions utérines induites par l'ocytocine approximativement 10 fois moins puissant que celui de l'atosiban. Le métabolite M1 est excrété dans le lait (voir rubrique 4.6).

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'atosiban chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale. Il est peu probable qu'un ajustement de la dose soit nécessaire en cas d'insuffisance rénale, étant donné que seule une petite quantité d'atosiban est excrétée dans les urines. Chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique, l'atosiban doit être utilisé avec prudence (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Il est peu probable que l'atosiban inhibe les isoformes hépatiques du cytochrome P450 chez l'homme (voir rubrique 4.5).

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Aucun effet toxique systémique n'a été observé chez le rat et le chien ni au cours des études de toxicité sur 2 semaines après administration intraveineuse de doses correspondant à environ 10 fois la dose thérapeutique humaine, ni au cours des études de toxicité sur 3 mois (doses atteignant 20 mg/kg/jour par voie SC). La plus forte dose d'atosiban administrée par voie SC n'entraînant pas d'effet indésirable est environ deux fois supérieure à la dose thérapeutique humaine.

Aucune étude couvrant la période avant l'implantation jusqu'au début du développement embryonnaire n'a été réalisée. Les études sur la fonction de reproduction, avec un traitement depuis l'implantation jusqu'à un stade avancé de la grossesse, n'ont montré aucun effet ni sur les mères, ni sur le fœtus. Le fœtus du rat a été exposé à des doses correspondant à environ 4 fois celle reçue par le fœtus humain lors des perfusions intraveineuses chez la femme. Les études animales ont montré une inhibition de l'allaitement comme on s'y attendait du fait de l'inhibition de l'action de l'ocytocine.

L'atosiban n'a pas révélé de pouvoir carcinogène ou mutagène lors des tests *in vitro* et *in vivo*.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol  
Acide chlorhydrique 1M  
Eau pour préparation injectable

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans.  
Après ouverture du flacon, ce médicament doit être utilisé immédiatement.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).  
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.  
Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture voir la rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Un flacon contient 0,9 ml de solution injectable, correspondant à 6,75 mg d'atosiban.  
Flacon-verre incolore (verre clair borosilicaté type I) fermé par un bouchon en caoutchouc (bromobutyl type I) gris siliconé et muni d'une capsule en polypropylène et aluminium.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Avant administration de leur contenu, les flacons doivent être contrôlés visuellement pour s'assurer de l'absence de toute particule ou changement de couleur.

Préparation du bolus administré par voie intraveineuse :  
Prélever 0,9 ml dans un flacon de Tractocile 6,75 mg/0,9 ml solution injectable et administrer lentement, en 1 minute, le bolus par voie intraveineuse, sous surveillance médicale adéquate dans un service d'obstétrique. Tractocile 6,75 mg/0,9 ml solution injectable doit être utilisé immédiatement.



**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Ferring Pharmaceuticals A/S  
Amager Strandvej 405  
2770 Kastrup  
Danemark  
Tel : +45 88 33 88 34

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/99/124/001

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 20 janvier 2000  
Date du dernier renouvellement : 20 janvier 2010

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tractocile 37,5 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 5 ml de solution contient 37,5 mg d'atosiban (sous forme d'acétate).  
Chaque ml de solution contient 7,5 mg d'atosiban.

Après dilution, la concentration en atosiban est de 0,75 mg/ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution concentrée stérile).  
Solution claire, incolore sans particule.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Tractocile est indiqué pour retarder l'accouchement en cas de menace d'accouchement prématuré chez les femmes enceintes adultes :

- présentant des contractions utérines régulières d'une durée d'au moins 30 secondes et survenant au moins 4 fois en 30 minutes,
- ayant une dilatation du col de 1 à 3 cm (0-3 chez les nullipares) et un effacement  $\geq 50\%$ ,
- ayant un âge gestationnel de 24 semaines à 33 semaines incluses,
- présentant un rythme cardiaque fœtal normal.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Le traitement par Tractocile doit être instauré et suivi par un médecin expérimenté dans le traitement des femmes en travail prématuré.

Tractocile est administré par voie intraveineuse en trois étapes successives : un bolus initial (6,75 mg), effectué avec Tractocile 6,75 mg/0,9 ml solution injectable, suivi immédiatement d'une perfusion continue à forte dose (perfusion de charge 300  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) de Tractocile 37,5 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion pendant trois heures, suivie d'une perfusion à dose plus faible de Tractocile 37,5 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion (perfusion d'entretien 100  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) pendant 45 heures au maximum. La durée du traitement ne doit pas dépasser 48 heures. De préférence, la dose totale administrée au cours d'un traitement complet par Tractocile ne doit pas dépasser 330,75 mg d'atosiban.

Le traitement intraveineux par injection d'un bolus initial de Tractocile 6,75 mg/0,9 ml solution injectable (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit) doit débiter dès que possible après l'établissement du diagnostic de travail prématuré. Après injection du bolus, on doit poursuivre avec la perfusion. En cas de persistance des contractions utérines au cours du traitement par Tractocile, un traitement alternatif doit être envisagé.

Le tableau ci-après indique la posologie complète pour l'injection du bolus suivi des perfusions :

Étape	Mode d'administration	Vitesse de perfusion	Dose d'atosiban
1	0,9 ml en bolus intraveineux administré pendant 1 minute.	Sans objet	6,75 mg
2	Perfusion de charge intraveineuse pendant 3 heures.	24 ml/heure (300 µg/min)	54 mg
3	Perfusion d'entretien intraveineuse jusqu'à 45 heures.	8 ml/heure (100 µg/min)	Jusqu'à 270 mg

### Renouvellement du traitement :

Lorsqu'un renouvellement du traitement par atosiban est nécessaire, celui-ci doit également débiter par l'administration en bolus de Tractocile 6,75 mg/0,9 ml solution injectable, suivie de la perfusion de Tractocile 37,5 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion.

#### *Patientes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale*

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'atosiban chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale. Il est peu probable qu'un ajustement de la dose soit nécessaire en cas d'insuffisance rénale, étant donné que seule une petite quantité d'atosiban est excrétée dans les urines. Chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique, l'atosiban doit être utilisé avec prudence.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Tractocile chez les femmes enceintes de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### 4.3 Contre-indications

Tractocile ne doit pas être utilisé dans les conditions suivantes :

- Age gestationnel inférieur à 24 semaines ou supérieur à 33 semaines complètes ;
- Rupture prématurée des membranes au-delà de 30 semaines de gestation ;
- Rythme cardiaque fœtal anormal ;
- Hémorragie utérine ante-partum nécessitant l'accouchement immédiat ;
- Eclampsie et pré-éclampsie sévère nécessitant l'accouchement ;
- Mort fœtale in utero ;
- Suspicion d'infection utérine ;
- Placenta praevia ;
- Hématome rétroplacentaire ;
- Tout autre facteur, chez la mère ou le fœtus, rendant la poursuite de la grossesse dangereuse ;
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lorsqu'atosiban est utilisé chez des patientes chez lesquelles la survenue d'une rupture prématurée des membranes ne peut pas être exclue, le bénéfice d'un accouchement retardé doit être évalué par rapport au risque potentiel d'une chorioamniotite.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'atosiban chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale. Il est peu probable qu'un ajustement de la dose soit nécessaire en cas d'insuffisance rénale, étant donné que seule une petite quantité d'atosiban est excrétée dans les urines. Chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique, l'atosiban doit être utilisé avec prudence (voir rubriques 4.2 et 5.2).

L'expérience clinique acquise avec atosiban est limitée chez les patientes présentant des grossesses multiples ou ayant un âge gestationnel compris entre 24 et 27 semaines, du fait du petit nombre de patientes traitées. Par conséquent, le bénéfice d'atosiban chez ces sous-populations est à évaluer.

Le renouvellement d'un traitement par Tractocile est possible, mais l'expérience clinique avec des traitements répétés, jusqu'à 3 renouvellements, est faible (voir rubrique 4.2). En cas de retard de croissance intra-utérin, la décision de poursuivre ou de ré-initier l'administration de Tractocile dépend de l'évaluation de la maturité fœtale.

Une surveillance des contractions utérines et du rythme cardiaque fœtal doit être envisagée lors de l'administration d'atosiban et en cas de persistance des contractions utérines.

En tant qu'antagoniste de l'ocytocine, atosiban peut théoriquement favoriser le relâchement du muscle utérin et une hémorragie post-partum. En conséquence, il est nécessaire de contrôler les pertes sanguines après l'accouchement. Cependant, aucune contraction utérine post-partum anormale n'a été observée au cours des essais cliniques.

Les grossesses multiples et les médicaments ayant une activité tocolytique tels que les inhibiteurs calciques ou les bêtamimétiques exposent à un risque accru d'œdèmes pulmonaires. Par conséquent, l'atosiban doit être utilisé avec prudence en cas de grossesse multiple et/ou d'administration concomitante d'autres médicaments ayant une activité tocolytique (voir rubrique 4.8).

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Il est peu probable qu'atosiban soit impliqué dans des interactions médicamenteuses faisant intervenir le cytochrome P450 puisque des études *in vitro* ont démontré qu'atosiban n'est pas un substrat pour le système du cytochrome P450, et n'inhibe pas l'action des enzymes du cytochrome P450 participant au métabolisme des médicaments.

Des études d'interaction ont été conduites avec le labétalol et la bêtaméthasone chez des femmes volontaires sains. Aucune interaction cliniquement significative n'a été rapportée entre atosiban et la bêtaméthasone ou le labétalol.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

Atosiban ne doit être utilisé que lorsqu'un travail prématuré a été diagnostiqué à partir de la 24<sup>ème</sup> semaine de gestation et jusqu'à la 33<sup>ème</sup> semaine incluse. Si, pendant la grossesse, la femme allaite déjà un enfant né plus tôt, l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par Tractocile, étant donné que la sécrétion d'ocytocine pendant l'allaitement peut augmenter les contractions utérines et peut neutraliser l'effet du traitement tocolytique.

Dans les études cliniques sur atosiban, aucun effet n'a été observé sur l'allaitement. Le passage de l'atosiban du plasma dans le lait maternel des femmes qui allaitent est faible.

Les études de toxicité embryo-fœtale n'ont montré aucun effet toxique de l'atosiban. Aucune étude couvrant la période avant l'implantation jusqu'au début du développement embryonnaire n'a été réalisée (voir rubrique 5.3).

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Sans objet.

## 4.8 Effets indésirables

Les éventuels effets indésirables d'atosiban ont été décrits chez les mères traitées par atosiban au cours des essais cliniques. Au total 48% des patientes traitées par atosiban ont présenté des effets indésirables pendant les essais cliniques. Les effets indésirables observés étaient généralement modérés. Les nausées sont l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez la mère (14%).

Chez le nouveau-né, les essais cliniques n'ont révélé aucun effet indésirable spécifique de l'atosiban. Les effets indésirables observés chez le nourrisson sont dans les limites de variations normales et sont comparables à ceux des groupes placebo et sous bêtamimétiques.

La fréquence des effets indésirables énumérés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

MedDRA SOC	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système immunitaire				Réaction allergique
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyperglycémie		
Affections psychiatriques			Insomnie	
Affections du système nerveux		Céphalées, vertiges		
Affections cardiaques		Tachycardie		
Affections vasculaires		Hypotension, Bouffées de chaleur		
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Prurit, Rash	
Affections des organes de reproduction et du sein				Hémorragie utérine, atonie utérine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réaction au niveau du site d'injection	Fièvre	

### Expérience post-commercialisation

Des événements respiratoires dont des dyspnées et des œdèmes pulmonaires, en particulier en cas d'administration concomitante avec d'autres médicaments ayant une activité tocolytique tels que les inhibiteurs calciques et les bêtamimétiques, et/ou chez les femmes ayant une grossesse multiple, ont été rapportés depuis la commercialisation de Tractocile.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté **via le système national de déclaration – voir Annexe V.**

## 4.9 Surdosage

Peu de cas de surdosage ont été rapportés avec atosiban. Ils se manifestent sans signe ou symptôme spécifique. Il n'existe pas de traitement spécifique connu en cas de surdosage.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres produits gynécologiques, Code ATC : G02CX01.

**Tractocile contient de l'atosiban (DCI), peptide de synthèse ([Mpa<sup>1</sup>, D-Tyr(Et)<sup>2</sup>, Thr<sup>4</sup>, Orn<sup>8</sup>]-ocytocine), qui est un antagoniste compétitif de l'ocytocine au niveau des récepteurs. Chez le rat et le cobaye, il a été démontré qu'atosiban se lie aux récepteurs de l'ocytocine, diminue la fréquence des contractions et la tonicité du muscle utérin, entraînant la suppression des contractions utérines.** Il a été également démontré que l'atosiban se lie aux récepteurs de la vasopressine, inhibant ainsi l'effet de la vasopressine. Chez les animaux, l'atosiban n'a pas eu d'effet cardio-vasculaire.

Chez la femme en travail prématuré, l'atosiban, aux doses recommandées, s'oppose aux contractions utérines et induit le repos du muscle utérin. Le relâchement utérin survient rapidement après l'administration intraveineuse de l'atosiban, les contractions utérines étant significativement réduites dans les 10 minutes et le repos du muscle utérin maintenu stable ( $\leq 4$  contractions/heure) pendant 12 heures.

Les essais cliniques de phase III (études CAP-001) ont fourni des données sur 742 femmes chez lesquelles un travail prématuré a été diagnostiqué au cours de la 23<sup>ème</sup> à la 33<sup>ème</sup> semaine de gestation et qui ont reçu par randomisation soit atosiban (selon ce schéma posologique) soit un  $\beta$ -agoniste (à la dose titrée).

Objectif principal : le critère principal d'efficacité était le pourcentage de femmes n'ayant pas accouché et n'ayant pas nécessité de traitement tocolytique alternatif durant les 7 jours suivant l'instauration du traitement. Les données montrent que 59,6% (n=201) et 47,7% (n=163) des femmes traitées respectivement par l'atosiban et par un  $\beta$ -agoniste ( $p = 0,0004$ ) n'ont pas accouché et n'ont pas nécessité d'autre traitement tocolytique durant les 7 jours suivant l'instauration du traitement. La plupart des échecs au traitement dans CAP-001 étaient dus à une tolérance faible. Les échecs au traitement liés à une efficacité insuffisante étaient significativement ( $p = 0,0003$ ) plus fréquents chez les femmes traitées par l'atosiban (n=48, 14,2%) que chez les femmes sous  $\beta$ -agoniste (n=20, 5,8%). Dans les études CAP-001, la probabilité de non-accouchement et de non-recours aux traitements tocolytiques alternatifs durant les 7 jours suivant l'instauration du traitement était semblable chez les femmes traitées par atosiban et par bêtamimétiques à l'âge gestationnel allant de la 24<sup>ème</sup> semaine à la 28<sup>ème</sup> semaine. Cependant, ces résultats reposent sur un très faible nombre de patients (n=129).

Objectif secondaire : les paramètres secondaires d'efficacité comportaient la proportion de femmes n'ayant pas accouché durant les 48 heures suivant l'instauration du traitement. Il n'y avait pas de différence entre les groupes sous atosiban et sous bêtamimétiques au vu de ce paramètre.

La durée moyenne (DS) de gestation à l'accouchement était la même dans les deux groupes : 35,6 semaines (3,9) et 35,3 semaines (4,2) pour respectivement l'atosiban et le  $\beta$ -agoniste, ( $p = 0,37$ ). Le taux d'admission en unité de soins intensifs néonataux était similaire pour les deux groupes (environ 30%), ainsi que la durée du séjour et de la ventilation assistée. Le poids moyen (DS) à la naissance était de 2 491 g (813 g) dans le groupe atosiban et 2461 g (831 g) dans le groupe  $\beta$ -agoniste ( $p = 0,58$ ).

Les critères relatifs au fœtus et à la mère n'ont montré aucune différence entre les 2 groupes atosiban et  $\beta$ -agoniste, mais les études cliniques n'ont pas une puissance statistique suffisante pour exclure une possible différence.

Parmi les 361 femmes traitées par atosiban, au cours des études de phase III, 73 ont eu leur traitement renouvelé au moins une fois, 8 au moins 2 fois et 2 ont eu leur traitement renouvelé 3 fois (voir rubrique 4.4).

La sécurité et l'efficacité d'atosiban n'ayant été établie dans aucune étude randomisée contrôlée chez la femme enceinte dont le terme de la grossesse est inférieur à 24 semaines complètes, le traitement de ce groupe de patientes avec atosiban n'est pas recommandé (voir rubrique 4.3).

Dans une étude contrôlée versus placebo, les morts fœtales/de nourrissons étaient au nombre de 5/295 (1,7%) dans le groupe placebo et de 15/288 (5,2%) dans le groupe atosiban, parmi lesquelles deux sont survenues chez des fœtus de cinq et huit mois. Onze des 15 morts dénombrées dans le groupe atosiban sont survenues pendant des grossesses dont le terme était de 20 à 24 semaines, quoique la répartition des patientes dans ce sous-groupe était inégale (19 femmes sous atosiban, 4 sous placebo). Pour les femmes dont le terme de la grossesse était supérieur à 24 semaines, aucune différence dans le taux de mortalité n'a pu être observée (1,7% dans le groupe placebo et 1,5% dans le groupe atosiban).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez les volontaires sains non enceintes recevant des perfusions d'atosiban (10 à 300 µg/min pendant 12 heures), les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont augmenté proportionnellement à la dose.

La clairance, le volume de distribution et la demi-vie sont indépendants de la dose.

Chez les femmes en travail prématuré qui ont reçu une perfusion d'atosiban (300 µg/min pendant 6 à 12 heures), les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont été atteintes dans l'heure suivant la mise en place de la perfusion (moyenne  $442 \pm 73$  ng/ml, limites 298 à 533 ng/ml).

Après la fin de la perfusion, la concentration plasmatique a rapidement diminué, avec une demi-vie initiale ( $t_{\alpha}$ ) et finale ( $t_{\beta}$ ) de  $0,21 \pm 0,01$  heures et de  $1,7 \pm 0,3$  heures, respectivement. La valeur moyenne de la clairance était de  $41,8 \pm 8,2$  l/h. La valeur moyenne du volume de distribution était de  $18,3 \pm 6,8$  l.

Le taux d'atosiban lié aux protéines plasmatiques est de 46 à 48% chez la femme enceinte. On ne sait pas si la fraction libre d'atosiban diffère beaucoup dans les compartiments maternel et fœtal. L'atosiban ne pénètre pas dans les globules rouges.

L'atosiban traverse le placenta. Après une perfusion de 300 µg/min à des femmes enceintes, en bonne santé à terme, le rapport de la concentration fœtale/maternelle de l'atosiban était de 0,12. Deux métabolites ont été identifiés dans le plasma et l'urine de la femme. Le métabolite principal M1 est la des-(Orn<sup>8</sup>, Gly-NH<sub>2</sub><sup>9</sup>)-[Mpa<sup>1</sup>, D-Tyr(Et)<sup>2</sup>, Thr<sup>4</sup>]-ocytocine. Le rapport des concentrations plasmatiques du métabolite principal M1 / atosiban était respectivement de 1,4 et de 2,8 à la deuxième heure et à la fin de la perfusion. La possibilité d'une accumulation du métabolite M1 dans les tissus n'est pas connue. Atosiban est retrouvé seulement en faible quantité dans les urines, où sa concentration est environ 50 fois inférieure à celle de M1. La proportion d'atosiban éliminé dans les fèces n'est pas connue. *In vitro*, le métabolite principal M1 a un pouvoir d'inhibition des contractions utérines induites par l'ocytocine approximativement 10 fois moins puissant que celui de l'atosiban. Le métabolite M1 est excrété dans le lait (voir rubrique 4.6).

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'atosiban chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale. Il est peu probable qu'un ajustement de la dose soit nécessaire en cas d'insuffisance rénale étant donné que seule une petite quantité d'atosiban est excrétée dans les urines. Chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique, l'atosiban doit être utilisé avec prudence (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Il est peu probable que l'atosiban inhibe les isoformes hépatiques du cytochrome P450 chez l'homme (voir rubrique 4.5).

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Aucun effet toxique systémique n'a été observé chez le rat et le chien ni au cours des études de toxicité sur 2 semaines après administration intraveineuse de doses correspondant à environ 10 fois la dose thérapeutique humaine, ni au cours des études de toxicité sur 3 mois (doses atteignant 20 mg/kg/jour par voie SC). La plus forte dose d'atosiban administrée par voie SC n'entraînant pas d'effet indésirable est environ deux fois supérieure à la dose thérapeutique humaine.

Aucune étude couvrant la période avant l'implantation jusqu'au début du développement embryonnaire n'a été réalisée. Les études sur la fonction de reproduction, avec un traitement depuis l'implantation jusqu'à un stade avancé de la grossesse, n'ont montré aucun effet ni sur les mères, ni sur le fœtus. Le fœtus du rat a été exposé à des doses correspondant à environ 4 fois celle reçue par le fœtus humain lors des perfusions intraveineuses chez la femme. Les études animales ont montré une inhibition de l'allaitement comme on s'y attendait du fait de l'inhibition de l'action de l'ocytocine.

L'atosiban n'a pas révélé de pouvoir carcinogène ou mutagène lors des tests *in vitro* et *in vivo*.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol  
Acide chlorhydrique 1M  
Eau pour préparation injectable

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans.  
Après ouverture du flacon, ce médicament doit être utilisé immédiatement.  
La solution diluée à perfuser par voie intraveineuse doit être utilisée dans les 24 heures suivant la préparation.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).  
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.  
Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture et dilution voir la rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Un flacon contient 5 ml de solution à diluer pour perfusion, correspondant à 37,5 mg d'atosiban.  
Flacon-verre incolore (verre clair borosilicaté type I) fermé par un bouchon en caoutchouc (bromo-butyl type I) gris siliconé, et muni d'une capsule en polypropylène et aluminium.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Avant administration de leur contenu, les flacons doivent être contrôlés visuellement pour s'assurer de l'absence de toute particule ou changement de couleur.

Préparation de la solution à perfuser par voie intraveineuse :



Pour la perfusion intraveineuse qui fait suite au bolus, Tractocile 37,5 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion doit être dilué à l'aide de l'une des solutions suivantes :

- Solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%),
- solution de Ringer Lactate,
- solution de glucose à 5% p/v.

Prélever 10 ml de solution d'une poche de perfusion de 100 ml et les éliminer. Les remplacer par 10 ml de Tractocile 37,5 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion prélevés à partir de 2 flacons de 5 ml, pour obtenir une concentration de 75 mg d'atosiban par 100 ml.

Le produit reconstitué est une solution claire, incolore et sans particules.

La perfusion de charge est effectuée en administrant la préparation précédente à un débit de 24 ml/heure (soit 18 mg/heure) pendant 3 heures sous surveillance médicale adéquate dans un service d'obstétrique. Après ces 3 heures, le débit de la perfusion est réduit à 8 ml/heure.

Préparer de la même façon d'autres poches de 100 ml afin de pouvoir assurer la continuité de la perfusion.

En cas d'utilisation d'une poche de perfusion d'un volume différent, effectuer un calcul pour obtenir la même concentration.

Pour obtenir un dosage précis, il est recommandé d'utiliser un système de contrôle du débit pour ajuster le débit en gouttes/min. Une micro-chambre de gouttes à gouttes intraveineuse peut se révéler adaptée à l'administration de Tractocile.

Si d'autres médicaments doivent être administrés simultanément par voie intraveineuse, la canule peut être partagée ou l'injection intraveineuse peut se faire à un autre site. Ceci permet de continuer à contrôler de façon indépendante le débit de la perfusion.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Ferring Pharmaceuticals A/S  
Amager Strandvej 405  
2770 Kastrup  
Danemark  
Tel : +45 88 33 88 34

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/99/124/002

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 20 janvier 2000  
Date du dernier renouvellement : 20 janvier 2010

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Ferring GmbH  
Wittland 11  
D-24109 Kiel  
Allemagne

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOÎTE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml solution injectable  
atosiban

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Un flacon de 0,9 ml contient 6,75 mg d'atosiban (sous forme d'acétate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Mannitol, acide chlorhydrique, eau pour préparation injectable

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
(6,75 mg/0,9 ml)  
1 flacon

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse uniquement  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.  
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.  
Après ouverture du flacon, la solution doit être utilisée immédiatement.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A**

**LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ferring Pharmaceuticals A/S  
Amager Strandvej 405  
2770 Kastrup  
Danemark  
Tel : +45 88 33 88 34

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/99/124/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure les informations en braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml injection  
atosiban  
IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

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

**6. AUTRE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOÎTE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Tractocile 37,5 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion  
atosiban

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Un flacon de 5 ml contient 37,5 mg d'atosiban (sous forme d'acétate).  
Chaque ml de solution contient 7,5 mg d'atosiban.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Mannitol, acide chlorhydrique, eau pour préparation injectable

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution à diluer pour perfusion  
(7,5 mg/ml)  
La solution reconstituée contient 0,75 mg/ml.  
1 flacon

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse uniquement  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.  
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.  
La solution diluée doit être utilisée dans les 24 heures.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Ferring Pharmaceuticals A/S  
Amager Strandvej 405  
2770 Kastrup  
Danemark  
Tel : +45 88 33 88 34

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/99/124/002

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure les informations en braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Tractocile 37,5 mg/5 ml solution concentrée stérile  
atosiban  
IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

5 ml (7,5 mg/ml)

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## **Notice : Information de l'utilisateur**

### **Tractocile 6,75 mg/0,9 ml solution injectable** atosiban

**Veillez lire attentivement cette notice avant que ce médicament ne vous soit administré car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre sage-femme ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Tractocile et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration de Tractocile
3. Comment Tractocile sera-t-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Tractocile
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Tractocile et dans quels cas est-il utilisé**

Tractocile contient de l'atosiban. Tractocile peut être utilisé pour retarder la naissance prématurée de votre bébé. Tractocile est utilisé chez la femme enceinte adulte, à partir de la 24<sup>ème</sup> semaine jusqu'à la 33<sup>ème</sup> semaine de la grossesse.

Tractocile agit en diminuant l'intensité des contractions de votre utérus. Il réduit également la fréquence des contractions. Il agit de la sorte en bloquant l'effet d'une hormone naturelle de votre organisme dénommée « ocytocine » qui provoque les contractions de votre utérus.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration de Tractocile**

##### **N'utilisez jamais Tractocile**

- Si vous êtes enceinte de moins de 24 semaines.
- Si vous êtes enceinte de plus de 33 semaines.
- Si vous perdez les eaux (rupture prématurée des membranes) après 30 semaines ou plus de grossesse.
- Si votre bébé à naître (fœtus) a une fréquence cardiaque anormale.
- Si vous avez un saignement vaginal nécessitant un accouchement immédiat selon l'avis de votre médecin.
- Si vous souffrez d'une affection appelée « pré-éclampsie sévère » nécessitant un accouchement immédiat selon l'avis de votre médecin. Une pré-éclampsie sévère est diagnostiquée lorsque vous présentez une tension artérielle élevée (hypertension artérielle), une rétention de liquide (œdèmes) et/ou des protéines dans les urines.
- Si vous souffrez d'une affection appelée « éclampsie » qui est similaire à une « pré-éclampsie sévère » mais dans laquelle existe également le risque de convulsions. Cela signifie qu'un accouchement immédiat est nécessaire.
- Si le fœtus est mort.
- Si vous souffrez d'une infection de l'utérus ou si une infection de l'utérus est suspectée.
- Si le placenta couvre le passage emprunté par le bébé lors de l'accouchement.
- Si le placenta se décolle de la paroi de l'utérus.
- Dans toutes les autres situations où la poursuite de la grossesse est considérée comme dangereuse pour vous ou votre bébé à naître.

- Si vous êtes allergique à l'atosiban ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

N'utilisez pas Tractocile si vous êtes dans l'une des situations mentionnées ci-dessus. Si vous avez un doute, veuillez en informer votre médecin, votre sage-femme ou votre pharmacien avant l'administration de Tractocile.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, sage-femme ou pharmacien avant l'administration de Tractocile :

- Si vous pensez avoir perdu les eaux (rupture prématurée des membranes).
- Si vous avez des problèmes au niveau des reins ou du foie.
- Si vous êtes entre 24 et 27 semaines de grossesse.
- Si votre grossesse est multiple.
- Si les contractions recommencent, le traitement par Tractocile peut être répété jusqu'à trois fois.
- Si votre bébé à naître est petit par rapport au stade de la grossesse.
- Après la naissance de votre bébé, la capacité de l'utérus à se contracter peut-être réduite, ce qui peut provoquer un saignement.
- Si votre grossesse est multiple et/ou si des médicaments qui peuvent retarder la naissance prématurée de votre bébé tels que les médicaments utilisés pour diminuer la tension, vous sont administrés. Cela peut augmenter le risque que vos poumons se chargent de liquide (œdème pulmonaire).

Si vous êtes dans l'une des situations mentionnées ci-dessus (ou si vous avez un doute), parlez-en à votre médecin, votre sage-femme ou votre pharmacien avant l'administration de Tractocile.

### **Enfants et adolescents**

Tractocile n'a pas été étudié chez les femmes enceintes de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Tractocile**

Informez votre médecin, sage-femme ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte et que vous allaitez un enfant né plus tôt, vous devez arrêter l'allaitement pendant le traitement par Tractocile.

## **3. Comment Tractocile sera-t-il administré**

Tractocile vous sera administré dans un hôpital par un médecin, un infirmier/ière ou une sage-femme. Ils décideront de la dose dont vous avez besoin. Ils vérifieront également que la solution est claire et exempte de particules.

Tractocile sera administré dans une veine (par voie intraveineuse) en trois étapes :

- La première injection de 6,75 mg, correspondant à 0,9 ml, sera injectée lentement dans votre veine pendant une minute.
- Puis une perfusion continue sera administrée à raison d'une dose de 18 mg/heure pendant 3 heures.
- Par la suite, une perfusion continue sera administrée à raison d'une dose de 6 mg/heure pendant 45 heures au maximum, ou jusqu'à l'arrêt des contractions de l'utérus.

La durée totale du traitement ne doit pas dépasser 48 heures.

Un traitement supplémentaire par Tractocile peut être utilisé si les contractions recommencent. Le traitement par Tractocile peut être renouvelé jusqu'à trois fois.

Pendant le traitement par Tractocile, vos contractions et la fréquence cardiaque de votre fœtus pourront être surveillées.

Il est recommandé de ne pas renouveler plus de trois fois le traitement pendant une grossesse.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables observés chez la mère sont généralement modérément sévères. On n'a pas observé d'effets indésirables chez le fœtus ou le nouveau-né.

Ce médicament peut entraîner les effets secondaires suivants :

**Très fréquent** (touchent plus de 1 personne sur 10)

- Avoir envie de vomir (nausées).

**Fréquent** (touchent moins de 1 personne sur 10)

- Maux de tête ;
- Vertiges ;
- Bouffées de chaleur ;
- Vomissements ;
- Accélération des battements du cœur ;
- Tension artérielle basse (hypotension). Les signes d'une hypotension peuvent inclure des vertiges ou une faiblesse ;
- Réaction au site de l'injection ;
- Taux de sucre dans le sang trop élevé (hyperglycémie).

**Peu fréquent** (touchent moins de 1 personne sur 100)

- Température élevée (fièvre) ;
- Difficulté pour s'endormir (insomnie) ;
- Démangeaisons ;
- Eruption au niveau de la peau (rash).

**Rare** (touchent moins de 1 personne sur 1000)

- Diminution de la capacité de l'utérus à se contracter après l'accouchement, ce qui peut provoquer un saignement ;
- Réactions allergiques.

Vous pouvez être essouffée, vos poumons peuvent se charger de liquide (œdème pulmonaire), en particulier si votre grossesse est multiple et/ou si des médicaments qui peuvent retarder la naissance prématurée de votre bébé tels que les médicaments utilisés pour diminuer la tension vous sont administrés.

#### Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre sage-femme ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### 5. Comment conserver Tractocile

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Après ouverture du flacon, le produit doit être utilisé immédiatement.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez la présence de particules ou un changement de couleur avant l'administration.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Tractocile**

- La substance active est l'atosiban.
- Chaque flacon de Tractocile 6,75 mg/0,9 ml solution injectable contient de l'acétate d'atosiban équivalent à 6,75 mg d'atosiban dans 0,9 ml.
- Les autres composants sont le mannitol, l'acide chlorhydrique et l'eau pour préparation injectable.

### **Comment se présente Tractocile et contenu de l'emballage extérieur**

Tractocile 6,75 mg/0,9 ml solution injectable est une solution claire, incolore, sans particule. Une boîte renferme un flacon contenant 0,9 ml de solution.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Ferring Pharmaceuticals A/S  
Amager Strandvej 405  
2770 Kastrup  
Danemark  
Tel : +45 88 33 88 34

Fabricant :

Ferring GmbH  
Wittland 11  
D-24109 Kiel  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

Ferring N.V.  
Tel/Tél: +32 53 72 92 00  
[ferringnvs@ferring.be](mailto:ferringnvs@ferring.be)

#### **Lietuva**

CentralPharma Communication UAB  
Tel: +370 5 243 0444  
[centralpharma@centralpharma.lt](mailto:centralpharma@centralpharma.lt)

#### **България**

Фармонт ЕООД  
Тел: +359 2 807 5022  
[farmont@farmont.bg](mailto:farmont@farmont.bg)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Ferring N.V.  
Belgique/Belgien  
Tel/Tél: +32 53 72 92 00  
[ferringnvs@ferring.be](mailto:ferringnvs@ferring.be)

#### **Česká republika**

Ferring Pharmaceuticals CZ s.r.o.  
Tel: +420 234 701 333  
[cz1-info@ferring.com](mailto:cz1-info@ferring.com)

#### **Magyarország**

Ferring Magyarország Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: +36 1 236 3800  
[ferring@ferring.hu](mailto:ferring@ferring.hu)

#### **Danmark**

#### **Malta**



Ferring Lægemidler A/S  
Tlf: +45 88 16 88 17

### **Deutschland**

Ferring Arzneimittel GmbH  
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 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](mailto: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: +371 674 50497  
centralpharma@centralpharma.lv

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

### **Nederland**

Ferring B.V.  
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  
PL0-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](mailto:EnquiriesIrelandMailbox@ferring.com)

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

---

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

(voir également la rubrique 3)

**Instructions d'utilisation**

Avant d'utiliser Tractocile, la solution doit être examinée pour s'assurer qu'elle est claire et dénuée de particule.

Tractocile est administré par voie intraveineuse en trois phases successives :

- L'injection intraveineuse initiale de 6,75 mg, correspondant à 0,9 ml, est injectée lentement dans une veine pendant une minute.
- Une perfusion continue à un débit de 24 ml/heure est administrée pendant 3 heures.
- Une perfusion continue à un débit de 8 ml/heure est administrée pendant 45 heures au maximum, ou jusqu'à ce que les contractions de l'utérus aient diminuées.

La durée totale du traitement ne doit pas dépasser 48 heures. Des cycles de traitement ultérieurs de Tractocile peuvent être utilisés si les contractions recommencent. Il est recommandé de ne pas renouveler plus de trois fois le traitement pendant une grossesse.

## Notice : Information de l'utilisateur

### Tractocile 37,5 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion atosiban

**Veillez lire attentivement cette notice avant que ce médicament ne vous soit administré car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre sage-femme ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Tractocile et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration de Tractocile
3. Comment Tractocile sera-t-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Tractocile
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Tractocile et dans quels cas est-il utilisé**

Tractocile contient de l'atosiban. Tractocile peut être utilisé pour retarder la naissance prématurée de votre bébé. Tractocile est utilisé chez la femme enceinte adulte, à partir de la 24<sup>ème</sup> semaine jusqu'à la 33<sup>ème</sup> semaine de la grossesse.

Tractocile agit en diminuant l'intensité des contractions de votre utérus. Il réduit également la fréquence des contractions. Il agit de la sorte en bloquant l'effet d'une hormone naturelle de votre organisme dénommée « ocytocine » qui provoque les contractions de votre utérus.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration de Tractocile**

##### **N'utilisez jamais Tractocile**

- Si vous êtes enceinte de moins de 24 semaines.
- Si vous êtes enceinte de plus de 33 semaines.
- Si vous perdez les eaux (rupture prématurée des membranes) après 30 semaines ou plus de grossesse.
- Si votre bébé à naître (fœtus) a une fréquence cardiaque anormale.
- Si vous avez un saignement vaginal nécessitant un accouchement immédiat selon l'avis de votre médecin.
- Si vous souffrez d'une affection appelée « pré-éclampsie sévère » nécessitant un accouchement immédiat selon l'avis de votre médecin. Une pré-éclampsie sévère est diagnostiquée lorsque vous présentez une tension artérielle élevée (hypertension artérielle), une rétention de liquide (œdèmes) et/ou des protéines dans les urines.
- Si vous souffrez d'une affection appelée « éclampsie » qui est similaire à une « pré-éclampsie sévère » mais dans laquelle existe également le risque de convulsions. Cela signifie qu'un accouchement immédiat est nécessaire.
- Si le fœtus est mort.
- Si vous souffrez d'une infection de l'utérus ou si une infection de l'utérus est suspectée.
- Si le placenta couvre le passage emprunté par le bébé lors de l'accouchement.
- Si le placenta se décolle de la paroi de l'utérus.
- Dans toutes les autres situations où la poursuite de la grossesse est considérée comme dangereuse pour vous ou votre bébé à naître.

- Si vous êtes allergique à l'atosiban ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

N'utilisez pas Tractocile si vous êtes dans l'une des situations mentionnées ci-dessus. Si vous avez un doute, veuillez en informer votre médecin, votre sage-femme ou votre pharmacien avant l'administration de Tractocile.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, sage-femme ou pharmacien avant l'administration de Tractocile :

- Si vous pensez avoir perdu les eaux (rupture prématurée des membranes).
- Si vous avez des problèmes au niveau des reins ou du foie.
- Si vous êtes entre 24 et 27 semaines de grossesse.
- Si votre grossesse est multiple.
- Si les contractions recommencent, le traitement par Tractocile peut être répété jusqu'à trois fois.
- Si votre bébé à naître est petit par rapport au stade de la grossesse.
- Après la naissance de votre bébé, la capacité de l'utérus à se contracter peut-être réduite, ce qui peut provoquer un saignement.
- Si votre grossesse est multiple et/ou si des médicaments qui peuvent retarder la naissance prématurée de votre bébé tels que les médicaments utilisés pour diminuer la tension, vous sont administrés. Cela peut augmenter le risque que vos poumons se chargent de liquide (œdème pulmonaire).

Si vous êtes dans l'une des situations mentionnées ci-dessus (ou si vous avez un doute), parlez-en à votre médecin, votre sage-femme ou votre pharmacien avant l'administration de Tractocile.

### **Enfants et adolescents**

Tractocile n'a pas été étudié chez les femmes enceintes de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Tractocile**

Informez votre médecin, sage-femme ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte et que vous allaitez un enfant né plus tôt, vous devez arrêter l'allaitement pendant le traitement par Tractocile.

## **3. Comment Tractocile sera-t-il administré**

Tractocile vous sera administré dans un hôpital par un médecin, un infirmier/ière ou une sage-femme. Ils décideront de la dose dont vous avez besoin. Ils vérifieront également que la solution est claire et exempte de particules.

Tractocile sera administré dans une veine (par voie intraveineuse) en trois étapes :

- La première injection de 6,75 mg, correspondant à 0,9 ml, sera injectée lentement dans votre veine pendant une minute.
- Puis une perfusion continue sera administrée à raison d'une dose de 18 mg/heure pendant 3 heures.
- Par la suite, une perfusion continue sera administrée à raison d'une dose de 6 mg/heure pendant 45 heures au maximum, ou jusqu'à l'arrêt des contractions de l'utérus.

La durée totale du traitement ne doit pas dépasser 48 heures.

Un traitement supplémentaire par Tractocile peut être utilisé si les contractions recommencent. Le traitement par Tractocile peut être renouvelé jusqu'à trois fois.

Pendant le traitement par Tractocile, vos contractions et la fréquence cardiaque de votre fœtus pourront être surveillées.

Il est recommandé de ne pas renouveler plus de trois fois le traitement pendant une grossesse.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables observés chez la mère sont généralement modérément sévères. On n'a pas observé d'effets indésirables chez le fœtus ou le nouveau-né.

Ce médicament peut entraîner les effets secondaires suivants :

**Très fréquent** (touchent plus de 1 personne sur 10)

- Avoir envie de vomir (nausées).

**Fréquent** (touchent moins de 1 personne sur 10)

- Maux de tête ;
- Vertiges ;
- Bouffées de chaleur ;
- Vomissements ;
- Accélération des battements du cœur ;
- Tension artérielle basse (hypotension). Les signes peuvent inclure des vertiges ou une faiblesse ;
- Réaction au site de l'injection ;
- Taux de sucre dans le sang trop élevé (hyperglycémie).

**Peu fréquent** (touchent moins de 1 personne sur 100)

- Température élevée (fièvre) ;
- Difficulté pour s'endormir (insomnie) ;
- Démangeaisons ;
- Eruption au niveau de la peau (rash).

**Rare** (touchent moins de 1 personne sur 1000)

- Diminution de la capacité de l'utérus à se contracter après l'accouchement, ce qui peut provoquer un saignement ;
- Réactions allergiques.

Vous pouvez être essouffée, vos poumons peuvent se charger de liquide (œdème pulmonaire), en particulier si votre grossesse est multiple et/ou si des médicaments qui peuvent retarder la naissance prématurée de votre bébé tels que les médicaments utilisés pour diminuer la tension vous sont administrés.

#### Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre sage-femme ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### 5. Comment conserver Tractocile

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Les dilutions pour administration intraveineuse doivent être utilisées dans un délai de 24 heures après la préparation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez la présence de particules ou un changement de couleur avant l'administration.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Tractocile**

- La substance active est l'atosiban.
- Chaque flacon de Tractocile 37,5 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion contient de l'acétate d'atosiban équivalent à 37,5 mg d'atosiban dans 5 ml.
- Les autres composants sont le mannitol, l'acide chlorhydrique et l'eau pour préparation injectable.

### **Comment se présente Tractocile et contenu de l'emballage extérieur**

Tractocile 37,5 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion est une solution claire, incolore, sans particule. Une boîte renferme un flacon contenant 5 ml de solution.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Ferring Pharmaceuticals A/S  
Amager Strandvej 405  
2770 Kastrup  
Danemark  
Tel : +45 88 33 88 34

Fabricant :

Ferring GmbH  
Wittland 11  
D-24109 Kiel  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **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  
[farmont@farmont.bg](mailto:farmont@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

**Deutschland**

Ferring Arzneimittel GmbH  
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 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](mailto: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: +371 674 50497

**Malta**

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

**Nederland**

Ferring B.V.  
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  
PL0-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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

-----

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

(voir également la rubrique 3)

**Instructions d'utilisation**

Avant d'utiliser Tractocile, la solution doit être examinée pour s'assurer qu'elle est claire et dénuée de particule.

Tractocile est administré par voie intraveineuse en trois phases successives :

- L'injection intraveineuse initiale de 6,75 mg, correspondant à 0,9 ml, est injectée lentement dans une veine pendant une minute.
- Une perfusion continue à un débit de 24 ml/heure est administrée pendant 3 heures.
- Une perfusion continue à un débit de 8 ml/heure est administrée pendant 45 heures au maximum, ou jusqu'à ce que les contractions de l'utérus aient diminuées.

La durée totale du traitement ne doit pas dépasser 48 heures. Des cycles de traitement ultérieurs de Tractocile peuvent être utilisés si les contractions recommencent. Il est recommandé de ne pas renouveler plus de trois fois le traitement pendant une grossesse.

**Préparation de la perfusion intraveineuse**

La perfusion intraveineuse est préparée en diluant Tractocile 37,5 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), une solution de Ringer Lactate ou une solution de glucose à 5% p/v. À cet effet, prélever 10 ml de solution d'une poche de perfusion de 100 ml et la remplacer par 10 ml de Tractocile 37,5 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion provenant de deux flacons de 5 ml afin d'obtenir une concentration de 75 mg d'atosiban dans 100 ml. En cas d'utilisation d'une poche de perfusion dont le volume est différent, il est nécessaire d'effectuer un calcul proportionnel pour la préparation.

Tractocile ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments dans la poche de perfusion.