

# Tractocile<sup>®</sup>

acetato de atosibana

## Uso adulto

### FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Via de administração: Intravenosa

- Solução injetável, em frasco com 0,9 mL de solução (cada frasco contém 6,75 mg de atosibana);

- Solução para infusão, em frasco com 5,0mL de solução (cada frasco contém 37,5 mg de atosibana).

### COMPOSIÇÃO

#### Ingredientes ativos

Cada mL de Tractocile<sup>®</sup> Solução Injetável e de Tractocile<sup>®</sup> Solução Concentrada para Infusão contém 7,5 mg de atosibana base livre na forma de acetato de atosibana.

Tractocile<sup>®</sup> Solução Concentrada para Infusão, após diluído conforme descrito nesta bula, possui a concentração de 0,75 mg/ml de atosibana.

#### Ingredientes inativos (Excipientes)

Cada frasco de Tractocile<sup>®</sup> contém manitol, ácido clorídrico e água para injetáveis.

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### Características Farmacológicas

##### Propriedades farmacodinâmicas

Tractocile<sup>®</sup> contém atosibana, um peptídeo sintético, que é um antagonista competitivo pelo receptor da ocitocina humana.

Em ratos e cobaias, a atosibana mostrou ligar-se a receptores da ocitocina, diminuir a frequência das contrações e o tônus da musculatura uterina, resultando numa supressão das contrações uterinas.

A atosibana mostrou também ligar-se ao receptor da vasopressina inibindo, assim, o efeito da vasopressina. Em animais, a atosibana não exibiu efeitos cardiovasculares.

Na mulher, no trabalho de parto prematuro, a atosibana na dosagem recomendada, antagoniza as contrações uterinas e induz a latência uterina.

O início do relaxamento do útero após a administração de atosibana é rápido, sendo as contrações uterinas reduzidas no espaço de 10 minutos para atingir a latência uterina estável (menor ou igual que 4 contrações/hora) durante 12 horas.

##### Propriedades farmacocinéticas

Em mulheres saudáveis, não grávidas, que receberam infusões de atosibana (10 a 300 mcg/min, por 12 horas), as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio estável aumentaram proporcionalmente à dose.

O *clearance*, volume de distribuição e a meia-vida são independentes da dose.

Em mulheres em trabalho de parto que receberam infusão de atosibana (300 mcg/min, por 6 a 12 horas), as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio estável foram

atingidas dentro de uma hora após o início da infusão (média  $442 \pm 73$  ng/ml, variação de 298 a 533 ng/ml).

Após a finalização da infusão, a concentração plasmática rapidamente declina com meia-vida inicial e terminal, respectivamente, de  $0,21 \pm 0,01$  e  $1,7 \pm 0,3$  horas. O valor médio do *clearance* foi de  $41,8 \pm 8,2$  l/h. O valor médio do volume de distribuição foi de  $18,3 \pm 6,8$  litros.

A ligação de atosibana à proteína plasmática é de 46% a 48% em mulheres grávidas. Não se conhece se a fração livre nos compartimentos materno e fetal difere substancialmente. A atosibana não interfere nas hemácias.

A atosibana atravessa a barreira placentária. Após a infusão de 300 mcg/min em mulheres grávidas saudáveis em trabalho de parto, a taxa de concentração de atosibana fetal/materna foi de 0,12.

Não há experiência com atosibana no tratamento de pacientes com insuficiência hepática ou renal.

Parece improvável que a atosibana iniba o citocromo P450 em humanos.

### **Resultados de eficácia**

Diversos estudos foram realizados para comprovar eficácia e segurança da atosibana durante a terapêutica de trabalho de parto prematuro.<sup>1,2,3,4</sup>

Alguns comparando a atosibana ao placebo, outros comparando a atosibana aos beta-adrenérgicos convencionais (beta-agonista)<sup>1</sup> e especificamente a ritodrina<sup>4</sup>, salbutamol<sup>5</sup> e a terbutalina<sup>3</sup>. Os resultados obtidos destes estudos demonstraram:

- que a eficácia tocolítica foi estimada pelo número de mulheres que não deram à luz após 48 horas e 7 dias, e a segurança foi estimada em termos de efeitos colaterais maternos e morbidade neonatal.<sup>1,4</sup>

- que não há diferenças significativas entre a atosibana e os beta-agonistas, quanto à eficácia<sup>1,2</sup> (inclusive quando comparada especificamente com a terbutalina<sup>3</sup>, o salbutamol<sup>5</sup> e ritodrina<sup>4</sup> - mostrando-se melhor tolerada do que estas drogas beta-agonista<sup>4</sup>); porém no que diz respeito à segurança, a atosibana mostra-se superior aos beta-agonistas, uma vez que os efeitos colaterais maternos, principalmente os cardiovasculares, foram menos relatados com o uso de atosibana na terapêutica, o que resulta em um menor número de descontinuidade do tratamento devido a esta menor ocorrência de efeitos adversos.<sup>1,2,3,4,5</sup>

Sendo assim, pode-se concluir que a atosibana (antagonista de ocitocina) apresenta vantagens clínicas sobre outras terapêuticas tocolíticas em uso.<sup>1</sup>

### **Referências bibliográficas**

<sup>1</sup> Moutquin, J.M.; Cabrol D.; Fisk, N.M.; MacLennan, A.H.; Marsal K. & Rabinovici J.; Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist Atosiban versus Beta-Adrenergic agonists in the treatment of preterm labour – The Worldwide Atosiban versus  $\beta$ -agonists Study Group; British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2001 Vol.108, 133-142.

<sup>2</sup> Romero, R.; et al. An Oxytocin receptor antagonist (Atosiban) in the treatment of preterm labor: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. Am J Obstet Gynecol, 2000.

<sup>3</sup> Members of the European Atosiban Study Group. The oxytocin antagonist atosiban versus the  $\beta$ -agonists Terbutaline in the treatment of preterm labor – A randomized, double-blind, controlled study. Acta Obstet Gynecol Scand, 2001.

<sup>4</sup> Moutquin, J.M. et al. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: A multicenter effectiveness and safety study. Am J Obstet Gynecol, 2000.

<sup>5</sup> D. Cabrol, J.Y. Gillet, et al. Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban: a double-blind, randomized, controlled comparison with salbutamol. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2001.

### **Indicações**

Tractocile<sup>®</sup> (acetato de atosibana) é indicado para retardar o trabalho de parto prematuro iminente em mulheres grávidas com:

- contrações uterinas regulares com pelo menos 30 segundos de duração, a uma frequência maior ou igual a 4 em 30 minutos;
- uma dilatação cervical de 1 a 3 cm (0 a 3 para nulíparas) e esvaecimento cervical maior ou igual a 50%;
- idade maior ou igual a 18 anos;
- uma idade gestacional entre 24 e 33 semanas completas; e
- frequência cardíaca fetal normal.

### **Contraindicações**

Tractocile<sup>®</sup> não deve ser utilizado nas seguintes condições:

- Idade gestacional abaixo de 24 ou acima de 33 semanas completas.
- Ruptura prematura das membranas com idade gestacional superior a 30 semanas.
- Retardo do crescimento intra-uterino e frequência cardíaca fetal anormal
- Hemorragia uterina pré-parto requerendo parto imediato.
- Eclâmpsia e pré-eclâmpsia graves exigindo o parto.
- Morte fetal intra-uterina.
- Suspeita de infecção intra-uterina.
- Placenta prévia.
- Descolamento prematuro da placenta (*abruptio placentae*).
- Quaisquer outras condições da mãe ou do feto nas quais a continuidade da gravidez seja perigosa.
- Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a quaisquer dos excipientes.

### **Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto**

#### Solução injetável:

Os frascos devem ser inspecionados visualmente com relação a partículas suspensas e descoloração da solução antes da administração.

Preparação da injeção inicial intravenosa:

Retirar 0,9 ml do frasco de Tractocile<sup>®</sup> Solução Injetável 0,9 ml (cartucho de fundo branco) e administrar lentamente em *bolus* intravenoso durante um minuto, sob supervisão médica adequada, em unidade obstétrica. Após a abertura do frasco, a solução injetável deve ser administrada imediatamente.

Na ausência de estudo de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado a outros medicamentos.

#### Concentrado para solução para infusão:

Os frascos devem ser inspecionados visualmente com relação às partículas suspensas e descoloração da solução antes da administração.

Preparação da solução para infusão intravenosa:

Para a infusão intravenosa, após a dose em *bolus*, de Tractocile® Solução Concentrada para Infusão deve ser diluída em uma das seguintes soluções, conforme descrição das fases 2 e 3 do item posologia:

- Solução de NaCl 0,9% p/v.
- Solução de Ringer lactato.
- Solução de glicose 5% p/v.

Esta diluição deve ser realizada na forma descrita abaixo:

1. Retire 10 mL de solução de uma bolsa de infusão de 100 mL e descarte-os;
2. Substitua os 10 mL descartados por 10 mL de Tractocile® Solução Concentrada para Infusão, proveniente de dois frascos de 5 mL (cartucho de fundo roxo), obtendo uma concentração final de 75 mg de atosibana em 100 mL. A carga de infusão é dada realizando-se a infusão de 24 ml/h (isto é 18 mg/h) da solução preparada anteriormente, durante um período de 3 horas, sob adequada supervisão médica, na unidade obstétrica. Após 3 horas, a taxa de infusão é reduzida para 8 ml/hora.

Prepare novas bolsas de 100 mL do mesmo modo descrito, para permitir a continuidade da infusão. Caso seja necessário, mantenha o fluxo de 8 ml/h por até 45 horas.

Se uma bolsa de infusão com um volume diferente é utilizada, um cálculo proporcional deve ser feito para o preparo.

Na ausência de estudo de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado a outros medicamentos. Caso seja necessária a administração intravenosa de outro medicamento ao mesmo tempo, a cânula de administração intravenosa pode ser compartilhada ou pode ser utilizado outro local de injeção. Isto possibilita o controle contínuo e independente da taxa de infusão.

### **Posologia**

O tratamento com Tractocile® (acetato de atosibana) deve ser iniciado e acompanhado por um médico experiente no tratamento do trabalho de parto prematuro, em unidade obstétrica adequada.

A terapia intravenosa seguindo a posologia descrita abaixo deve ser iniciada o mais rápido possível, após o diagnóstico de trabalho de parto prematuro.

Tractocile® é administrado intravenosamente em três fases sucessivas:

**Fase 1.** Dose inicial de 1 ampola de 0,9 ml de Tractocile® Solução Injetável para *Bolus* Intravenoso 6,75 mg, em *bolus* lento, durante 1 minuto;

**Fase 2.** Seguida imediatamente por uma infusão contínua de alta dosagem (infusão de carga 300 mcg/min = 18 mg/h, que corresponde a uma taxa de infusão de 24 mL/h) da Solução Concentrada para Infusão de Tractocile® durante três horas (vide item Preparação da solução para infusão intravenosa, no item Modo de usar e cuidados de conservação após aberto);

**Fase 3.** Por fim uma infusão, da mesma solução anteriormente preparada, porém, de menor dosagem (infusão subsequente de carga 100 mcg/min = 6 mg/h, que corresponde a uma taxa de 8 mL/h), por até 45 horas.

A duração do tratamento não deve exceder 48 horas. A dose total dada durante um curso completo da terapia com Tractocile® não deve, preferivelmente, exceder 330 mg da substância ativa.

**Observação:** A infusão pode ser interrompida quando as contrações uterinas cessarem.

No caso de persistirem as contrações uterinas durante o tratamento com Tractocile<sup>®</sup>, deve-se considerar uma terapia alternativa.

A tabela a seguir resume a posologia descrita acima:

Etapa	Regime	Injeção / Taxa de infusão	Dose de atosibana
1	0,9 ml em <i>bolus</i> intravenoso (cartucho de fundo branco)	Durante 1 minuto	6,75 mg
2	3 horas de infusão de alta carga (solução preparada com o cartucho de fundo roxo)	24 mL/hora	18 mg/hora
3	Na 4ª hora, infusão intravenosa subsequente por até 45 horas (solução preparada com o cartucho de fundo roxo)	8 mL/hora	6 mg/hora

Para atingir a dosagem acurada, um aparelho de infusão (bomba de infusão) controlada é recomendável para ajustar a taxa de fluxo em gotas/minuto. Uma câmara de micro-gotejamento intravenoso pode fornecer uma faixa conveniente de taxas de infusão dentro dos níveis de dosagem recomendados para Tractocile<sup>®</sup>.

### Repetição do Tratamento

No caso de ser necessária a repetição do tratamento com Tractocile<sup>®</sup>, este também deve ser iniciado com uma injeção em *bolus* de Tractocile<sup>®</sup> Solução Injetável seguida por infusão da solução para infusão IV preparada como descrito anteriormente (Vide item Preparo da solução para infusão intravenosa).

### Advertências

Quando Tractocile<sup>®</sup> é utilizado em pacientes com ruptura de membranas diagnosticada, deve-se avaliar os benefícios do prolongamento da gestação em relação ao risco potencial de corioamnionite.

Não há experiência de tratamento com Tractocile<sup>®</sup> em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

Tractocile<sup>®</sup> não foi utilizado em pacientes com sítio placentário anormal.

Há somente experiência clínica limitada sobre o uso de Tractocile<sup>®</sup> em gravidez múltipla ou em grupos com idades gestacionais entre 24 e 27 semanas em razão do pequeno número de pacientes tratadas. O benefício de Tractocile<sup>®</sup> nestes subgrupos é incerto.

A repetição do tratamento com Tractocile<sup>®</sup> é possível, porém a experiência clínica disponível com relação a tratamentos múltiplos é limitada, só havendo relatos de até 3 repetições de tratamento.

No caso de retardo do crescimento intra-uterino, a decisão de continuar ou reiniciar a administração de Tractocile<sup>®</sup> dependerá da avaliação da maturidade fetal que deverá ser realizada pelo médico.

A monitoração das contrações uterinas e da frequência cardíaca fetal durante a administração de Tractocile<sup>®</sup> e no caso de contrações uterinas persistentes deve ser considerada.

Como um antagonista da ocitocina, a atosibana pode teoricamente facilitar o relaxamento uterino e a hemorragia pós-parto. Por isso, a perda de sangue após o parto deve ser monitorada. Contudo, a contração uterina pós-parto inadequada não foi observada durante os estudos clínicos.

Uso durante gravidez e lactação: Tractocile<sup>®</sup> deve ser apenas utilizado quando o trabalho de parto prematuro for diagnosticado entre 24 e 33 semanas completas de gestação.

Em estudos clínicos com Tractocile<sup>®</sup> nenhum efeito foi observado na lactação. Verificou-se que pequenas quantidades de atosibana passaram do plasma para o leite materno de mulheres lactantes.

Os estudos de embriotoxicidade não demonstraram efeitos tóxicos da atosibana. Não foram realizados estudos na fase de pré-implantação ou de desenvolvimento embrionário.

#### Efeito na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Tractocile<sup>®</sup> é um medicamento de uso hospitalar. O produto será administrado em pacientes que estão internadas em unidades obstétricas, portanto, tais pacientes não possuem condições físicas adequadas para dirigir veículos e operar máquinas.

#### **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

Tractocile<sup>®</sup> não é indicado a pacientes idosos e em crianças.

#### **Interações medicamentosas**

É pouco provável que a atosibana esteja envolvida nas interações fármaco-fármaco mediadas pelo citocromo P450, sendo que estudos “in vitro” demonstram que a atosibana não é um substrato para o sistema citocromo P450 e não inibe as enzimas do citocromo P450 que metabolizam o fármaco.

Estudos de interação foram realizados em voluntárias sadias com betametasona e labetalol. Nenhuma interação clínica relevante foi observada entre a atosibana e a betametasona. Quando a atosibana e o labetalol são co-administrados, o C<sub>máx</sub> do labetalol diminuiu para 36% e o T<sub>máx</sub> aumentou para 45 minutos. No entanto, a extensão da biodisponibilidade do labetalol referente a ASC (área sob a curva) não foi alterada. A interação observada não possui relevância clínica. O labetalol não possui efeito na farmacocinética da atosibana.

Nenhum estudo de interação foi realizado com antibióticos, alcaloides de ergot e agentes anti-hipertensivos além do labetalol.

#### Interação concomitante com outras substâncias

Não foram realizados estudos específicos de interações.

#### Alterações nos exames laboratoriais

Acredita-se que não ocorra nenhuma alteração significativa nos valores dos exames laboratoriais, pois durante os estudos clínicos fase III, não foram observadas alterações significativas após a administração de Tractocile<sup>®</sup>, exceto para a hiperglicemia.

#### **Reações adversas a medicamentos**

Podem ocorrer possíveis efeitos indesejáveis, geralmente suaves, nas mães durante o tratamento com Tractocile<sup>®</sup>, observados em estudos clínicos. As reações adversas foram geralmente de natureza leve.

Para os recém-nascidos, Tractocile<sup>®</sup> não apresentou nos estudos clínicos qualquer reação adversa específica. As reações adversas foram variações normais e comparáveis com as incidências tanto do placebo como dos betamiméticos.

<b>Frequência</b>	<b>Sistema de classe orgânica</b>	<b>Eventos adversos</b>
Muito comuns (≥ 10%)	Desordens gastrointestinais	Náusea
Comuns (≥ 1% e < 10%)	Desordens nutricionais e do metabolismo Desordens do sistema nervoso Desordens do sistema cardíaco Desordens vasculares Desordens gastrointestinais Desordens gerais e no local de administração	Hiperglicemia Cefaleia, tonturas Taquicardia Hipotensão Vômito Rubor, dor no local da injeção
Não comuns (≥ 0,1% e < 1%)	Desordens psiquiátricas Desordens da pele e do tecido subcutâneo Desordens gerais e condições do local de administração	Insônia Prurido, erupção cutânea Febre
Raros (≥ 0,01% e < 0,1%)	Desordens no sistema reprodutivo e mamário	Hemorragia uterina, atonia uterina
Muito raros (< 0,01%) incluindo relatos isolados	Desordens do sistema imunológico	Hipersensibilidade

### **Superdosagem**

Foram relatados poucos casos de superdosagem com Tractocile<sup>®</sup>, que ocorreram sem quaisquer sinais ou sintomas específicos. Não há tratamento específico conhecido em caso de superdosagem.

### **Armazenagem**

O produto deve ser armazenado à temperatura média entre 2°C e 8°C, no recipiente original; nestas condições Tractocile<sup>®</sup> possui o prazo de validade de 24 meses a partir da sua data de fabricação.

Tractocile<sup>®</sup> permanece viável para uso caso o produto seja exposto à temperatura máxima de 25°C, por no máximo 24 horas. Em caso de congelamento do produto, Tractocile<sup>®</sup> é estável, porém deve ser feita inspeção visual do frasco para verificar se apresenta rachaduras.

**Lote, data de fabricação e validade:** Vide cartucho.

**Registro M.S.:** 1.2876.0010

**Farmacêutico(a) responsável:** Helena Satie Komatsu - CRF/SP 19.714

**Fabricado por:** Ferring GmbH

Wittland 11, D-24109 Kiel, Alemanha.

**Embalado por:** Ferring International Center SA – FICSA

Chemin de la Vergognausaz, 1162 St. Prex, Suíça.

**Importado e distribuído por:** Laboratórios Ferring Ltda.

Praça São Marcos, 624 São Paulo – SP.

CNPJ: 74.232.034/0001-48

SAC: 0800-7724656

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA  
USO RESTRITO A HOSPITAIS**

