

# 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 AO PACIENTE

### Como este medicamento funciona?

Tractocile<sup>®</sup> contém atosibana, cuja ação é a de bloquear o hormônio natural ocitocina que provoca a contração do útero. Tractocile<sup>®</sup> pode ser utilizado para diminuir a frequência e a intensidade das contrações uterinas na mulher grávida de forma a retardar o parto prematuro.

### Por que este medicamento foi indicado?

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 mulheres que estão em primeira gestação, primeiro trabalho de parto) e amolecimento cervical maior ou igual a 50%;
- idade maior ou igual a 18 anos;
- idade gestacional entre 24 e 33 semanas completas; e
- frequência cardíaca fetal normal.

## **Quando não devo utilizar este medicamento?**

### Contra-indicações

Este medicamento não deve ser utilizado caso a resposta para alguma das perguntas a seguir for “SIM”:

- Você está em idade gestacional abaixo de 24 ou acima de 33 semanas completas?
- A bolsa se rompeu com idade gestacional superior a 30 semanas?
- Há retardo do crescimento intra-uterino e a frequência cardíaca do feto está anormal?
- Você sofreu hemorragia uterina antes do parto requerendo o parto imediato?
- Você sofre de eclâmpsia (quadro em que a paciente sofre dos sintomas de pré-eclâmpsia acrescido de convulsões e coma) ou pré-eclâmpsia (quadro em que a paciente apresenta pressão alta, retenção de líquidos e perda de proteína na urina) graves exigindo o parto?
- O feto apresenta morte fetal intra-uterina?
- Existe a suspeita de infecção intra-uterina?
- Você está sofrendo de placenta prévia (patologia em que a placenta implanta-se no colo do útero)?
- Há descolamento prematuro da placenta (*abruptio placentae*)?
- Você ou o feto possuem quaisquer outras condições nas quais a continuação da gravidez seja perigosa?
- Você possui alergia conhecida à substância ativa ou a quaisquer componentes da fórmula?

### Precauções e Advertências

Quando Tractocile<sup>®</sup> (acetato de atosibana) é utilizado em pacientes com ruptura de membranas (rompimento da bolsa) diagnosticada, deve-se avaliar os benefícios do prolongamento da gestação em relação ao risco potencial de corioamnionite (infecção das membranas que envolvem o feto no útero).

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

Tractocile<sup>®</sup> não foi utilizado em pacientes com localização anormal da placenta (condição em que a placenta não está posicionada no local correto).

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, portanto o médico deve avaliar o risco/benefício antes de utilizar o medicamento neste grupo de pacientes.

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, ou seja, se o feto for pequeno para o período da gestação, 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.

Após o nascimento do seu bebê, Tractocile<sup>®</sup> pode, teoricamente, como todo tocolítico (substância medicamentosa utilizada para interromper as contrações do trabalho de parto prematuro), reduzir a capacidade do útero em contrair-se.

### 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 (estudo que verifica a toxicidade de uma substância para o embrião) não demonstraram efeitos tóxicos da atosibana. Não foram realizados estudos na fase de pré-implantação ou de desenvolvimento embrionário.

### Interações medicamentosas

Estudos de interação foram realizados em voluntárias sadias com betametasona (corticosteróide) e labetalol (vasodilatador). Nenhuma interação clínica relevante foi observada entre a atosibana e a betametasona ou entre a atosibana e o labetalol.

Nenhum estudo de interação foi realizado com antibióticos, alcalóides 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 exames laboratoriais após a administração de Tractocile<sup>®</sup>, exceto para a hiperglicemia.

### Pacientes idosos e crianças

O medicamento não é recomendado para uso em idosos ou crianças.

### 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.

**“INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS”.**

**“INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM MEDICAMENTO”.**

**“NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO À SUA SAÚDE”.**

## Como devo usar este medicamento?

### Aspecto físico

Solução incolor, clara, livre de partículas visíveis e inodora.

### Características organolépticas

Vide aspecto físico.

### Posologia

O tratamento com Tractocile<sup>®</sup> (acetato de atosibana) deve ser iniciado e acompanhado por um médico experiente no tratamento do trabalho de parto prematuro, em unidade obstétrica adequada, ou seja, só deve ser utilizado no hospital.

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

Tractocile<sup>®</sup> é administrado intravenosamente em três fases sucessivas:

**Fase 1.** Dose inicial de 1 ampola de 0,9 ml de Tractocile<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, durante três horas (vide item Preparação da solução para infusão intravenosa);

**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.

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

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

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 <b>até</b> 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 controlada (bomba de infusão) 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).

#### Preparo da Solução injetável:

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

#### Preparo 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.

#### Preparo do Concentrado para solução para infusão:

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

Para a infusão intravenosa, Tractocile<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 necessário, seguir os regimes descritos na tabela anterior.

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.

**“NÃO USE O MEDICAMENTO COM PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO”.**

### **Quais os males que este medicamento pode causar?**

Podem ocorrer possíveis efeitos indesejáveis, geralmente suaves, nas mães, durante o tratamento com Tractocile<sup>®</sup>:

Náusea, níveis elevados de açúcar no sangue, dor de cabeça, tontura, vômito, aumento dos batimentos cardíacos, queda da pressão arterial, vermelhidão, dor no local da injeção, insônia, coceira, erupções na pele, febre, sangramento uterino / atonia uterina (diminuição ou perda da capacidade de contração uterina) e alergia.

### **O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?**

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.

### **Onde e como devo guardar este medicamento?**

O produto deve ser armazenado à temperatura média entre 2°C e 8°C, no recipiente original; nestas condições Tractocile<sup>®</sup> possui 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.

**“TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS”.**

## 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 agonistas 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.

### **Contra-indicações**

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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> é administrado intravenosamente em três fases sucessivas:

**Fase 1.** Dose inicial de 1 ampola de 0,9 ml de Tractocile<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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:

<b>Etapa</b>	<b>Regime</b>	<b>Injeção / Taxa de infusão</b>	<b>Dose de atosibana</b>
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 4 <sup>a</sup> hora, infusão intravenosa subsequente por <b>até</b> 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, alcalóides 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.

As reações adversas nas mulheres são as seguintes:

Frequência	Sistema de classe orgânica	Eventos adversos
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 Cefaléia, 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%) Muito raros (< 0,01%) incluindo relatos isolados	Desordens no sistema reprodutivo e mamário Desordens do sistema imunológico	Hemorragia uterina, atonia uterina 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 Vergognasaz, 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

