

Tractocile®

Atosiban

(7.5 mg/ml)

FERRING
PHARMACEUTICALS

Solución inyectable intravenosa Solución para infusión

Fabricado en Alemania

VENTA BAJO RECETA

Fórmula

Un frasco ampolla con 0,9 ml de solución para inyección contiene: Atosiban (como base libre) 6,75 mg, manitol 45 mg, ácido clorhídrico 1 M c.s.p. pH 4,5 y agua para inyección c.s.p. 0,9 ml.

Un frasco ampolla con 5 ml de solución para infusión contiene: Atosiban (como base libre) 37,5 mg, manitol 250 mg, ácido clorhídrico 1 M c.s.p. pH 4,5 y agua para inyección c.s.p. 5 ml.

Acción terapéutica:

Grupo farmacoterapéutico: otros productos ginecológicos. Código ATC: G02CX01

El atosiban inhibe la acción natural de la hormona ocitocina, la cual provoca la contracción del útero.

Tractocile® se utiliza para disminuir la frecuencia e intensidad de las contracciones uterinas en mujeres embarazadas y así retardar un parto prematuro.

Indicaciones:

Tractocile® está indicado para retardar el parto inminente prematuro en mujeres con:

- Contracciones uterinas regulares de al menos 30 segundos de duración con una frecuencia mayor o igual a 4 contracciones cada 30 minutos.
- Dilatación cervical de 1 a 3 cm (0 a 3 para mujeres nulíparas) y borrado mayor o igual al 50%.
- Edad mayor o igual a 18 años.
- Un período gestacional entre 24 y 33 semanas completas.
- Una frecuencia cardíaca fetal normal.

Acción farmacológica:

Tractocile® contiene atosiban (INN), un péptido sintético ([Mpa¹, D-Tyr (Et)², Thr⁴, Orn⁸] – ocitocina) antagonista competitivo de la ocitocina humana a nivel del receptor. En ratas y cobayos el atosiban demostró unirse selectivamente a los receptores de la ocitocina y disminuir la frecuencia y el tono de las contracciones de la musculatura uterina, lo cual resultó en una supresión de las contracciones uterinas. El atosiban también demostró unirse a los receptores de la vasopresina, inhibiendo por lo tanto su efecto. El atosiban no mostró efectos cardiovasculares en animales.

En mujeres con trabajo de parto prematuro, el atosiban a las dosis recomendadas antagoniza las contracciones uterinas e induce la inactividad uterina. Luego de la administración endovenosa de atosiban, el comienzo de la relajación uterina es rápido, las contracciones se reducen significativamente dentro de los 10 minutos posteriores, mientras que el útero se mantiene en reposo estable (menor o igual a 4 contracciones por hora) durante 12 horas.

En los estudios clínicos de fase III (estudios CAP-001), participaron 742 mujeres con diagnóstico de trabajo de parto prematuro entre la semana 23 y la semana 33 de gestación, a quienes se les administró, aleatoriamente, atosiban (según la posología descrita) o un beta-agonista (con titulación de la dosis).

Objetivo: el principal criterio de eficacia fue el porcentaje de mujeres en las que se logró impedir el parto y que no necesitaron un tratamiento alternativo de tocolisis durante los 7 días siguientes al inicio del tratamiento. Los datos demuestran que en el 59,6% (n=201) y en el 47,7% (n=163) de las mujeres tratadas con atosiban y con el beta-agonista (p=0,0004), respectivamente, se impidió el parto y no fue necesaria una tocolisis alternativa en los 7 días siguientes al inicio del tratamiento.

En el estudio CAP-001 se observó que la probabilidad de impedir el parto sin necesidad de tocolisis alternativa durante los 7 días siguientes al inicio del tratamiento era similar en las mujeres tratadas con atosiban y en las tratadas con beta-agonistas, ambas con 24 a 28 semanas de gestación. Sin embargo, este resultado proviene de un estudio sobre un grupo muy reducido (n= 129 pacientes).

Objetivos complementarios: los parámetros secundarios de eficacia incluyeron el porcentaje de mujeres en que se logró impedir el parto durante las 48 horas siguientes al inicio del tratamiento. Al analizar este parámetro, no se observó ninguna diferencia entre los grupos tratados con atosiban y los tratados con beta-agonistas.

La duración promedio desde la gestación (desviación estándar) hasta el momento del parto fue igual en ambos grupos: 35,6 semanas (± 3,9) y 35,3 semanas (± 4,2), con atosiban y beta-agonista, respectivamente (p=0,37). La derivación a la unidad de cuidado intensivo neonatal (UCIN) fue similar en ambos grupos de tratamiento (aproximadamente 30%), al igual que la duración de la internación y el tratamiento de respiración asistida. El peso medio (desviación estándar) al nacer fue de 2491 g (± 813 g) en el grupo de atosiban y de 2461 g (± 831 g) en el de beta-agonista (p=0,58). No se registraron diferencias de los criterios relativos a la madre y al feto, entre el grupo que había recibido atosiban y el de beta-agonista, pero los estudios clínicos carecen de la suficiente importancia estadística como para excluir una posible diferencia.

De las 361 embarazadas tratadas con atosiban en los estudios de fase III, se renovó el tratamiento en 73 mujeres, al menos 1 vez, en 8 mujeres, al menos 2 veces, y se renovó 3 veces el tratamiento de 2 mujeres (ver "Precauciones y advertencias").

Dado que la seguridad y la eficacia de atosiban en mujeres embarazadas con menos de 24 semanas completas de gestación no han sido establecidas por ningún estudio controlado randomizado, no se recomienda el tratamiento de atosiban en este grupo de pacientes (ver "Contraindicaciones").

En un estudio controlado con placebo, la mortalidad fetal/neonatal fue de 5/295 (1,7%) en el grupo de placebo y de 15/288 (5,2%) en el grupo de atosiban; dos fetos de 5 y 8 meses murieron. De los 15 decesos del grupo de atosiban, 11 tuvieron lugar de la semana 20 a la 24 de gestación; por otra parte, la distribución en este grupo no fue equilibrada (19 mujeres recibieron atosiban y 4, placebo). Para las mujeres con más de 24 semanas de gestación, la tasa de mortalidad fue similar (1,7% en el grupo de placebo y 1,5% en el grupo de atosiban).

Farmacocinética:

En mujeres sanas no embarazadas que recibieron infusiones de Tractocile® (10 a 300 mcg/min más de 12 horas), las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario aumentaron proporcionalmente a la dosis.

El clearance, el volumen de distribución y la vida media son independientes de la dosis.

En mujeres en trabajo de parto prematuro que recibieron una infusión de Tractocile® (300 mcg/min durante 6 a 12 horas) se alcanzaron concentraciones plasmáticas estables luego de una hora de haber comenzado la infusión (media 442 ng/ml ± 73, rango: 298 a 533 ng/ml).

Luego de finalizada la infusión, las concentraciones plasmáticas disminuyeron rápidamente, con una vida media inicial (T-alfa) y terminal (T-beta) de 0,21 horas ± 0,01 y de 1,7 horas ± 0,3, respectivamente. El valor promedio de clearance fue de 41,8 litros/hora ± 8,2. El valor promedio del volumen de distribución fue de 18,3 litros ± 6,8.

En mujeres embarazadas, la unión de atosiban a proteínas plasmáticas es entre 46 y 48%.

Se desconoce si la fracción libre difiere sustancialmente en el compartimento fetal o materno. El atosiban no penetra los glóbulos rojos. El atosiban atraviesa la barrera placentaria. Luego de una infusión de 300 mcg/min en mujeres sanas con embarazo en término, el cociente de concentración fetal/materna de atosiban fue de 0,12. Se identificaron dos metabolitos en el plasma y en la orina humanos. El metabolito principal M1 es el (des-(Orn⁸, Gly-NH₂)-[Mpa¹, D-Tyr(Et)², Thr⁴]-ocitocina. La relación entre las concentraciones plasmáticas del metabolito principal M1 y de atosiban fue de 1,4 y 2,8, respectivamente, en la segunda hora y al final de la infusión. No se conoce si el M1 se acumula en los tejidos. Atosiban se encuentra en pequeñas cantidades en la orina: la concentración urinaria es, aproximadamente, 50 veces menor a la del metabolito M1. Se desconoce la proporción de atosiban que se elimina en las heces. In vitro, el metabolito principal M1 presenta un poder de inhibición de las contracciones uterinas inducidas por la ocitocina tan potente como el de atosiban. El metabolito M1 se excreta en la leche materna (Ver "Embarazo y lactancia").

No existen datos acerca del uso de atosiban en pacientes con trastornos renales o hepáticos (ver "Posología. Modo de administración").

Es poco probable que atosiban inhiba las isoformas hepáticas del citocromo P450 en el hombre (ver "Interacciones").

Posología. Modo de administración:

El tratamiento con Tractocile® debe ser iniciado y mantenido por médicos experimentados en el tratamiento de trabajo de parto prematuro.

Luego de diagnosticado el trabajo de parto prematuro se debería iniciar la terapia intravenosa con la inyección inicial en bolo lo antes posible.

Tractocile® se aplica por vía intravenosa en tres etapas sucesivas: dosis inicial (6,75 mg), administrada en bolo, de Tractocile® 7,5 mg/ml, solución inyectable, seguida inmediatamente por una infusión continua de una dosis elevada (infusión de carga de 300 mcg/min) de Tractocile® 7,5 mg/ml, solución concentrada para infusión, durante tres horas, seguida de una infusión de una dosis menor de la misma solución (infusión de mantenimiento 100 mcg/min), durante 45 horas como máximo.

La duración del tratamiento no debe superar las 48 horas. La dosis total administrada durante un ciclo completo de tratamiento con Tractocile® no debe superar, preferentemente, los 330 mg de principio activo.

Tan pronto como se diagnostique un trabajo de parto prematuro, se debe iniciar el tratamiento con la aplicación de una dosis inicial, en bolo endovenoso, de Tractocile® 7,5 mg/ml, solución inyectable.

A continuación, se debe realizar la infusión de Tractocile® 7,5 mg/ml, solución concentrada para infusión. En caso de que persistan las contracciones uterinas durante el tratamiento con Tractocile®, debe considerarse la posibilidad de un tratamiento alternativo.

No existen datos disponibles relativos a la necesidad de ajustar la dosis de las pacientes con insuficiencia hepática o renal.

El siguiente cuadro indica la posología de la inyección en bolo, seguida de infusión:

<i>Etapas</i>	<i>Modo de administración</i>	<i>Velocidad de inyección o de infusión</i>	<i>Dosis de atosiban</i>
1	0,9 ml en bolo intravenoso	Más de 1 minuto	6,75 mg
2	3 horas de infusión intravenosa máxima	24 ml / hora	18 mg / hora
3	Infusión intravenosa de mantenimiento	8 ml / hora	6 mg / hora

Repetición del tratamiento:

En caso de que sea necesario un nuevo tratamiento con Tractocile®, se debe comenzar, también, con una inyección en bolo durante un minuto de Tractocile® 7,5 mg/ml, solución inyectable, seguida por una infusión de Tractocile® 7,5 mg/ml, solución concentrada para infusión. Para la infusión intravenosa posterior a la administración en bolo, se debe diluir Tractocile® 7,5 mg/ml solución para infusión, en alguna de las siguientes soluciones:

- Solución de cloruro de sodio 0,9% P/V

- Solución de Ringer lactato
- Solución de Glucosa al 5% P/V

Preparación de la solución para infusión:

Extraer 10 ml de solución de un frasco para infusión de 100 ml y desechar. Reemplazar con 10 ml de Tractocile® 7,5 mg/ml, solución concentrada para infusión, de dos frascos ampolla de 5 ml, con el fin de obtener una concentración de 75 mg de atosiban en 100 ml.

Efectuar la infusión de carga mediante la administración de la preparación anterior, pasando 24 ml/hora (es decir, 18 mg/hora), durante 3 horas, bajo supervisión médica, en una unidad de obstetricia. A las 3 horas, reducir la infusión a 8 ml/hora.

Preparar nuevos frascos de 100 ml de la misma forma, para evitar la interrupción de la infusión.

Para lograr una dosis exacta, se recomienda utilizar un dispositivo de control del caudal, para ajustar la velocidad en gotas/minutos.

Si se lo considera adecuado a la aplicación de Tractocile®, se puede utilizar un microgotero para administración intravenosa.

Contraindicaciones:

No debe utilizarse Tractocile® en los siguientes casos:

- Período gestacional inferior a 24 semanas o superior a 33 semanas completas.
- Ruptura prematura de membranas después de las 30 semanas de gestación.
- Retraso de crecimiento intrauterino y una frecuencia cardíaca fetal normal.
- Hemorragia uterina previa al parto que requiera un parto inmediato.
- Eclampsia y pre-eclampsia grave que requieran la inducción del parto.
- Muerte fetal intrauterina.
- Sospecha de infección intrauterina.
- Placenta previa.
- Abruption placentae (desprendimiento de placenta normo inserta).
- Cualquier otro estado de la madre o del feto que torne peligrosa la continuidad del embarazo.
- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Cuando se utiliza Tractocile® en pacientes en las que no se puede eliminar la posibilidad de ruptura prematura de membranas, se debe evaluar el beneficio de retrasar el parto frente al riesgo potencial de una corioamnionitis.

No existen datos clínicos sobre el uso de atosiban en pacientes con insuficiencia hepática o renal (ver «Posología. Modo de administración»).

No se ha utilizado Tractocile® en pacientes con una localización anormal de la placenta.

Existe una experiencia clínica limitada en el uso de Tractocile® en el caso de gestación múltiple, o de grupos de edad gestacional comprendidos entre las 24 y 27 semanas, debido al número reducido de pacientes tratados. Por lo tanto, en estos subgrupos, el beneficio del uso de Tractocile® es incierto.

El tratamiento con Tractocile® puede repetirse; sin embargo, la experiencia clínica disponible de repetición de tratamientos es limitada y sólo abarca hasta 3 tratamientos (ver «Posología. Modo de administración»).

En caso de presentarse un retraso del crecimiento intrauterino, la decisión de continuar o de reiniciar la administración de Tractocile® depende de la evaluación de la madurez fetal.

Se debe considerar el monitoreo de las contracciones uterinas y de la frecuencia cardíaca fetal durante la administración de Tractocile®, así como también en caso de persistir las contracciones uterinas.

El atosiban, como antagonista de la ocitocina, puede facilitar, teóricamente, el relajamiento uterino y la hemorragia postparto; por lo tanto, deben controlarse las pérdidas de sangre después del parto.

No obstante, no se observaron contracciones uterinas anormales después del parto durante los estudios clínicos.

Reacciones adversas:

Se describieron posibles efectos adversos para la paciente durante el uso de Tractocile® en los ensayos clínicos. Dichos efectos fueron, en general, de intensidad moderada. En total, el 48% de las pacientes tratadas experimentaron efectos adversos.

Con relación a los recién nacidos, en los ensayos clínicos no se observaron efectos adversos específicos por el uso de atosiban.

Las reacciones experimentadas por los lactantes se hallaron dentro del rango de variación normal, y su incidencia fue similar a la observada en los grupos tratados con placebo y con agonistas beta.

Los efectos adversos registrados en las pacientes fueron los siguientes:

Muy frecuentes (mayor al 10 %)

- Trastornos gastrointestinales: náuseas.

Frecuentes (1 a 10 %)

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperglucemia.
- Trastornos del sistema nervioso: cefalea, vértigo.
- Trastornos cardíacos: taquicardia.
- Trastornos vasculares: rubor, hipotensión.
- Trastornos gastrointestinales: vómitos.
- Trastornos generales del metabolismo y alteraciones en el punto de administración: reacción en el sitio de inyección.

Poco frecuentes (0,1 a 1 %)

- Trastornos psiquiátricos: insomnio.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, erupción.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fiebre.

Raros (menor a 0,1 %)

- Se han registrado casos aislados de hemorragia o atonía uterinas. Sin embargo, su frecuencia de aparición no fue superior a la observada en los grupos control de los estudios clínicos.
- Se informó un caso de reacción alérgica, que se consideró probablemente relacionado al atosiban.

Interacciones con otras drogas:

Es poco probable que el atosiban produzca una interacción medicamentosa con el citocromo P450, pues estudios clínicos invitro han

demostrado que el atosiban no es un sustrato para el sistema del citocromo P450, y no inhibe la acción de las enzimas del citocromo P450 que forman parte del metabolismo de los medicamentos.

Se analizó la interacción con la betametasona y con el labetalol en mujeres voluntarias sanas. No se ha observado ninguna interacción clínicamente relevante entre el atosiban y el betametasona. Cuando se administró atosiban y labetalol simultáneamente, la C_{max} del labetalol disminuyó un 36% y el T_{max} aumentó 45 minutos. Sin embargo, la extensión de la biodisponibilidad del labetalol en términos de área bajo la curva no cambió. La interacción observada no tiene relevancia clínica. Labetalol no altera las propiedades farmacocinéticas del atosiban. No se han realizado estudios de interacción con antibióticos, ni con alcaloides del cornezuelo de centeno, ni con antihipertensores distintos al labetalol.

A falta de estudios de compatibilidad, este producto no debe combinarse con otros medicamentos.

Embarazo y lactancia:

Sólo se debe utilizar Tractocile® cuando se ha diagnosticado trabajo de parto prematuro entre las semanas 24 y 33 completas del período de gestación.

Durante los ensayos clínicos con Tractocile® no se observaron efectos sobre la lactancia. La cantidad de atosiban que pasa del plasma a la leche materna es mínima.

No se registró ningún efecto tóxico vinculado al atosiban, durante los estudios de toxicidad embrio-fetal.

No se han realizado estudios del período que se extiende de la implantación al comienzo del desarrollo del embrión (ver «Datos preclínicos de seguridad»).

Datos preclínicos de seguridad

No se observaron efectos tóxicos sistémicos en ratas y perros, ni durante los estudios de toxicidad de dos semanas, luego de administración intravenosa de dosis casi 10 veces más elevadas que la dosis terapéutica humana, ni durante los estudios de toxicidad de tres meses de duración (hasta 20 mg/kg/día por vía subcutánea).

La dosis subcutánea más elevada de atosiban que no produjo efectos adversos fue, aproximadamente, el doble de la dosis terapéutica humana.

No se han realizado estudios del período que se extiende de la implantación al comienzo del desarrollo del embrión. Los estudios concernientes a la función de reproducción, con tratamiento desde la implantación hasta una etapa avanzada del embarazo, no revelaron efectos en la madre ni en el feto. Los fetos de ratas fueron expuestos a dosis, aproximadamente, 4 veces superiores a las de los fetos humanos, que recibieron mediante infusiones intravenosas a las madres. Los estudios en animales demostraron una inhibición de la lactancia, tal como se lo preveía, dada la inhibición del efecto de la ocitocina.

En las pruebas in vitro e in vivo, el atosiban no resultó carcinogénico ni mutagénico.

Sobredosificación:

Se informaron pocos casos de sobredosis con Tractocile®, los cuales ocurrieron sin la aparición de signos y síntomas específicos.

No se conoce ningún tratamiento específico para los casos de sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:
(011) 4962-6666 / 2247
- Hospital Alejandro Posadas:
(011) 4654-6648 / 4658-7777

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

Presentaciones:

- Tractocile®/atosiban - Solución Inyectable: envase conteniendo un frasco ampolla con 0,9 ml de solución para inyección i.v.
- Tractocile®/atosiban - Solución para Infusión: envase conteniendo un frasco ampolla con 5 ml de solución para infusión.

Condiciones de conservación y almacenamiento:

Conservar en heladera a una temperatura entre 2°C y 8°C en su envase original.

Una vez abierto el frasco ampolla para inyección, el producto se debe utilizar de inmediato.

Una vez abierto el frasco ampolla para infusión, se debe preparar la dilución de inmediato.

La solución diluida para infusión intravenosa se debe usar dentro de las 24 horas luego de su preparación.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.558

Elaborado en Alemania: Ferring GmbH, Wittland 11, D-24109 Kiel, Alemania.

Importado por: Laboratorios Ferring S.A.
Dr. Luis Beláustegui 2957 (C1416CZI) Ciudad de Buenos Aires.
Director Técnico: Alejandro A. Meneghini, Farmacéutico.

Información sobre el producto: Ver prospecto adjunto
Venta bajo receta profesional.

Representante en Uruguay: Rinque Pharma S.A., Sanlúcar 1545, CP 11500, Montevideo, Uruguay. Telefax: 26000106
D.T.: Q.F. Lucía Muxí. Aut. MSP N° 40765 / 40766

Información solo válida para Paraguay

En caso de sobredosis, comuníquese con el Centro Nacional de Toxicología, Teodoro S. Mongelós y Gral. Santos.

Tel.: 204-800, 204-908, 203-113.

Importado y distribuido por: Pharma International S.A., Concepción Leyes de Chavez c/ Avda Artigas, Complejo Barrail, Calle 4, Edificio Rosa T, 3 piso., Teléfono: (+59521) 6271000, Asunción, Paraguay. Reg. Sanit. N° 13401-02-EF

Medida de corte: 180 x 370 mm



NEGRO



Cortante

► **Importante:** Comparar el Archivo de Trabajo (CD) con el Original Color. Cualquier diferencia que exista entre ambos (CD y Original Color), SIEMPRE debe tomarse como válido el presente Original Color APROBADO por Laboratorios FERRING S.A.

Pharmacode: 1143

ORIGINAL COLOR

		Bull·04 Buenos Aires - AR estudio@bull-04.com.ar		
CLIENTE	TRABAJO			
Lab. Ferring S.A.	Prospecto TRACTOCILE (UY-PY)			
FECHA	ACTUALIZ.:	ESCALA	SOFT / VERSION	COLORES
22 Dic 2015	23 Dic 2015	100%	A.Illustrator CS6	1 (uno)
FONTS Helvéticas.				