

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
09.08.2013 № 712
Реєстраційне посвідчення
№ UA/8850/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ТРАКТОЦИЛ
(TRACTOCILE®)

Склад:

діюча речовина: атосибан;

1 мл розчину містить атосибану ацетату у перерахуванні на атосибан 7,5 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), кислота хлористоводнева розведена, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Гінекологічні препарати. Код АТС G02C X01.

Клінічні характеристики.

Показання.

Трактоцил застосовують для запобігання передчасним пологам у вагітних за наявності усіх нижчезазначених умов:

- регулярні маткові скорочення тривалістю не менше 30 с і частотою більше 4 разів протягом 30 хв;
- розкриття шийки матки від 1 до 3 см (0–3 см для жінок, які народжують вперше) і згладжування шийки матки більше ніж на 50 %;
- у жінок старше 18 років;
- термін вагітності від 24 до 33 повних тижнів;
- нормальна частота серцевих скорочень у плода.

Протипоказання.

Трактоцил не слід застосовувати у таких випадках:

- термін вагітності менше 24 або більше 33 повних тижнів;
- передчасний розрив навколоплідного міхура при вагітності більше 30 тижнів;
- порушення частоти серцебиття плода;
- внутрішньоутробна ретардація росту й аномальна частота серцевих скорочень (ЧСС) плода;
- допологова маткова кровотеча, що вимагає негайних пологів;
- еклампсія і тяжка прееклампсія, що вимагає негайних пологів;
- внутрішньоутробна смерть плода;
- підозра на внутрішньоматкову інфекцію;
- передлежання плаценти;
- відшарування плаценти;
- будь-які інші стани, що стосуються як матері, так і плода, при яких збереження вагітності становить небезпеку;
- гіперчутливість до діючої речовини або допоміжних речовин в анамнезі.

Спосіб застосування та дози.

Терапію Трактоцилом повинен призначати і проводити кваліфікований лікар, який має досвід ведення передчасних пологів.

Трактоцил вводять внутрішньовенно у 3 послідовні етапи:

- 1) спочатку болюсно вводять Трактоцил, розчин для ін'єкцій, у початковій дозі 6,75 мг;
- 2) одразу після цього проводять тривалу інфузію препарату Трактоцил, концентрату для розчину для інфузій, в високій дозі 300 мкг/хв (навантажувальна інфузія) протягом 3 годин;
- 3) після цього проводять тривалу (до 45 годин) інфузію концентрату в низькій дозі – 100 мкг/хв. Тривалість лікування не повинна перевищувати 48 годин.

Повна доза препарату на весь курс терапії не повинна перевищувати 330,75 мг атосибану. Внутрішньовенне одномоментне введення препарату потрібно здійснювати відразу після постановки діагнозу передчасні пологи. Після введення болюсної ін'єкції слід розпочинати інфузію. Якщо скорочувальна активність матки персистує на тлі терапії Трактоцилом, слід розглянути питання про альтернативне лікування.

Дані щодо застосування препарату пацієнткам з порушеннями функцій печінки або нирок відсутні. Порушення функцій нирок не вимагає зміни дозування, оскільки з сечею виділяється дуже незначна кількість атосибану. Пацієнткам з порушеннями функцій печінки слід з обережністю застосовувати атосибан.

У таблиці представлена повна методика дозування препарату для болюсного введення й подальшої інфузії:

| Етап | Режим | Швидкість ін'єкції / інфузії | Доза атосибану |
|------|--|------------------------------|----------------------|
| 1 | Внутрішньовенна болюсна ін'єкція 0,9 мл | Протягом 1 хвилини | 6,75 мг |
| 2 | Внутрішньовенна навантажувальна інфузія протягом 3 годин | 24 мл/год (300 мкг/хв) | 54 мг (18 мг/год) |
| 3 | Подальша тривала інфузія протягом періоду до 45 годин | 8 мл/год (100 мкг/хв) | до 270 мг (6 мг/год) |

Повторне застосування

Якщо виникає потреба в повторному застосуванні атосибану, його також слід розпочинати з болюсного введення розчину для ін'єкцій, за яким йде введення концентрату для розчину для інфузій.

Повторне лікування можна починати у будь-який час після першого лікування, його можна повторювати до 3 разів (див. розділ «Особливості застосування»).

Приготування розчину для внутрішньовенного введення

Перед введенням розчину флакони слід оглянути візуально щодо наявності частинок і зміни кольору розчину.

Після відкриття флакона з концентратом розведення слід здійснювати негайно. Розведений розчин для внутрішньовенного введення потрібно використати протягом 24 годин після приготування.

Для внутрішньовенної інфузії, яку проводять відразу після введення болюсної дози, концентрат слід розчинити в одній із нижчезазначених рідин:

- 0,9 % розчин натрію хлориду,
- розчин Рінгера лактатний,
- 5 % розчин глюкози.

Із ємності 100 мл слід взяти 10 мл відповідного розчину і вилити його. Додати до розчину 10 мл концентрату Трактоцилу (2 флакони по 5 мл) для того, щоб отримати концентрацію 75 мг атосибану в 100 мл.

Отриманий у такий спосіб розчин повинен бути прозорим, безбарвним і не містити частинок.

Навантажувальну інфузію проводять шляхом введення приготовленого розчину зі швидкістю 24 мл/год (тобто 18 мг/год) протягом 3 годин під належним медичним контролем в акушерському відділенні. Через 3 години темп інфузії знижується до 8 мл/год.

Для продовження інфузії потрібно приготувати наступні 100 мл методом, описаним вище. Необхідно перерахувати кількість препарату для дотримання зазначеної пропорції у разі використання ємності іншого об'єму.

Для того щоб досягти точного дозування препарату, потрібно відкалібрувати швидкість введення в приладі для дозованої внутрішньовенної інфузії в краплях/хвилину. Камера для внутрішньовенної мікрокраплинної інфузії (інфузомат) може забезпечити зручний діапазон швидкостей інфузії в межах рекомендованих доз Трактоцилу.

Побічні реакції.

У ході клінічних досліджень описані можливі побічні реакції з боку організму матері та не було виявлено специфічних побічних ефектів атосибану в новонароджених. Побічні ефекти, які спостерігалися у немовлят, знаходилися в межах норми.

У жінок відзначалися нижчезазначені побічні ефекти.

Дуже часто ($\geq 1/10$)

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота.

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

З боку обміну речовин, метаболізму: гіперглікемія.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення.

З боку серцево-судинної системи: тахікардія, артеріальна гіпотензія, припливи.

З боку шлунково-кишкового тракту: блювання.

Порушення у місці введення: реакція у місці введення.

Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Психічні порушення: безсоння.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: свербіж, висипи.

Загальні порушення: гіпертермія.

Рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

З боку статевих органів: маткові кровотечі, атонія матки.

Описаний один випадок алергічної реакції.

Респіраторні випадки, такі як задишка і набряк легенів, особливо в поєднанні з супутнім введенням інших лікарських засобів з токолітичною активністю, таких як антагоністи кальцію та бета-міметики, та/або багатоплідна вагітність були зареєстровані в постмаркетинговий період.

Передозування.

Описано декілька випадків передозування, які проходили без специфічних симптомів та ознак. Специфічний антидот у разі передозування невідомий.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Атосибан слід застосовувати лише в разі діагностованих передчасних пологів у період від 24 до 33 повних тижнів вагітності.

Якщо протягом вагітності жінка годує груддю раніше народжену дитину, на період лікування препаратом Трактоцил годування груддю слід припинити у зв'язку з виділенням з грудним молоком окситоцину, що може сприяти скороченню матки і

протидіяти ефекту токолітичної терапії.

Під час клінічних випробувань атосибану впливу на лактацію не виявлено. Доведено, що невеликі кількості атосибану проникають у грудне молоко.

Дослідження щодо ембріофетотоксичності не виявили токсичної дії атосибану.

Дослідження фертильності і раннього періоду ембріогенезу не проводилися.

Діти.

Не застосовують дітям.

Особливості застосування.

У разі застосування атосибану пацієнткам, у яких можливий передчасний розрив навколоплідного міхура, переваги затримки пологів повинні перевищувати потенційний ризик розвитку хоріоамніоніту.

Досвід застосування атосибану пацієнткам з порушеннями функції печінки і нирок відсутній.

Атосибан не застосовують у разі аномального прикріплення плаценти.

Досвід застосування атосибану при багатоплідній вагітності, а також при термінах вагітності від 24 до 27 тижнів обмежений.

Можливе повторне застосування Трактоцилу, але не більше 3 разів (через відсутність клінічного досвіду).

У разі внутрішньоутробної затримки росту рішення про продовження введення або про повторне введення Трактоцилу залежить від оцінки зрілості плода.

При тривалій м'язовій активності матки під час введення атосибану слід проводити моніторинг скорочень матки і частоти серцевих скорочень плода.

Як антагоніст окситоцину, атосибан теоретично може посилити релаксацію матки й спровокувати післяпологову маткову кровотечу, тому потрібно постійно оцінювати крововтрати при пологах.

Багатоплідна вагітність та лікарські засоби з токолітичною дією, такі як блокатори кальцієвих каналів та бета-міметики, як відомо, пов'язані з підвищеним ризиком набряку легенів. Тому атосибан слід застосовувати з обережністю у разі багатоплідної вагітності та/або супутнього застосування інших токолітиків.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Вплив на здатність керувати автотранспортом і працювати зі складними механізмами не оцінювався через невідповідність клінічної ситуації.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Як показали дослідження *in vitro*, атосибан не є субстратом системи цитохрому P450 і не гальмує утилізацію препаратів ферментами цієї системи, тому малоімовірно залучення атосибану в лікарські взаємодії, опосередковані цитохромом P450.

При сумісному застосуванні з бетаметазоном і лабеталолом не було відзначено клінічно значущих взаємодій. Інші дослідження лікарських взаємодій з антибіотиками, алкалоїдами ріжків та антигіпертензивними препаратами не проводилися.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Атосибан – синтетичний пептид, конкурентний антагоніст людського окситоцину на рівні рецепторів. Зв'язуючись з рецепторами окситоцину, знижує частоту скорочень матки і тonus міометрія, призводячи до пригнічення скорочення матки. Атосибан також зв'язується з рецепторами вазопресину, пригнічуючи ефект речовини.

У разі розвитку передчасних пологів атосибан у рекомендованих дозах пригнічує скорочення матки й забезпечує матці функціональний спокій. Розслаблення матки

розпочинається майже одразу ж після введення атосибану. Протягом 10 хв скорочувальна активність міометрія істотно знижується, стабільний функціональний спокій матки (менше 4 скорочень за годину) підтримується протягом 12 годин.

Фармакокінетика.

У здорових невагітних жінок, які одержували атосибан у вигляді інфузії (від 10 до 300 мкг/хв протягом 12 годин), стійка концентрація в плазмі крові збільшувалася пропорційно дозі. Кліренс препарату, об'єм розподілу і період напіввиведення не залежали від дози.

У жінок, які одержували атосибан у вигляді внутрішньовенної інфузії (300 мкг/хв протягом 6–12 годин) з приводу передчасних пологів, стійка концентрація в плазмі досягалася протягом 1 години після початку інфузії (в середньому 442 ± 73 нг/мл, в інтервалі $298-533$ нг/мл).

Після припинення інфузії концентрація препарату в плазмі швидко знижується зі значеннями початкового (t_a) і кінцевого (t_b) часу напіввиведення $0,21 \pm 0,01$ і $1,7 \pm 0,3$ години відповідно. Середній кліренс препарату – $41,8 \pm 8,2$ л/год. Середній об'єм розподілу – $18,3 \pm 6,8$ л.

Зв'язування атосибану з білками плазми у вагітних жінок становить від 46 до 48 %.

Атосибан проникає крізь плаценту. У плазмі крові й сечі людини ідентифіковано 2 метаболіти. Співвідношення концентрації головного метаболіту M_1 (дез-(орнітин,гліцин- NH_2)-[Мра,D-тирозин(Et) $_2$,треонін-окситоцин) і концентрації атосибану в плазмі становило 1,4 і 2,8 на другій годині інфузії й після її припинення відповідно. Невідомо, чи накопичується M_1 у тканинах. Атосибан визначається у сечі в дуже малих кількостях, його концентрація у сечі у 50 разів менша за концентрацію M_1 . Невідомо, який відсоток атосибану виводиться з калом. Основний метаболіт M_1 приблизно в 10 разів слабше, ніж атосибан, пригнічує викликані окситоцином скорочення матки *in vitro*. Метаболіт M_1 проникає в грудне молоко.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний розчин, вільний від видимих частинок.

Несумісність.

З огляду на відсутність досліджень щодо сумісності цей препарат не слід змішувати з будь-якими іншими препаратами. Якщо інший препарат необхідно вводити одночасно, можна використовувати ту саму канюлю або інше місце для внутрішньовенної ін'єкції. Це дає змогу здійснювати постійний незалежний контроль швидкості інфузії.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати в холодильнику (при температурі 2–8 °С) в оригінальній упаковці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Після відкриття флакона з концентратом розведення слід здійснювати негайно. Розведений розчин для внутрішньовенного введення потрібно використати протягом 24 годин після приготування.

Упаковка. По 5 мл концентрату для розчину для інфузій у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Відповідальний за виробництво, первинне пакування, контроль якості та випуск серії готового продукту:

Феррінг ГмбХ, Німеччина/Ferring GmbH, Germany.

Відповідальний за вторинне пакування:

Феррінг Інтернешнл Сентер СА, Швейцарія/Ferring International Center SA, Switzerland.

Місцезнаходження.

Вітланд 11, Постфаш 21 45, Д-24109 Кіль, Німеччина/Wittland 11, Postfach 21 45, D-24109 Kiel, Germany.

Чемін де ла Вергогнаусаз 50, 1162, Сан- Пре, Швейцарія/Chemin de la Vergognausaz 50, 1162, St-Prex, Switzerland.

Дата останнього перегляду. 18.09.2014