

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ТРАКТОЦИЛ
(TRACTOCILE)

Склад:

діюча речовина: атосибан;

1 мл розчину містить атосибану ацетат в перерахуванні на атосибан 7,5 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), 1М розчин хлористоводневої кислоти, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для приготування розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Інші гінекологічні препарати. Код АТС G02C X01.

Клінічні характеристики.

Показання.

Трактоцил застосовується для уповільнення пологової діяльності при загрозі передчасних пологів у вагітних у випадку, коли мають місце:

- регулярні маткові скорочення тривалістю не менше 30 с і частотою більше 4 разів протягом 30 хв;
- при розширенні шийки матки від 1 до 3 см (0 - 3 см для жінок, які народжують вперше), згладжування більш 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 оболонок при вагітності більше 30 тижнів;
- внутрішньоутробна ретардація росту й аномальна частота серцевих скорочень (ЧСС) плода;
- передпологова маткова кровотеча, що вимагає негайних пологів;
- еклампсія й 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.

Терапія Трактоцилом повинна призначатися і проводитися кваліфікованим лікарем, який має досвід ведення передчасних пологів.

Трактоцил вводиться внутрішньовенно в 3 послідовні етапи:

- 1 - спочатку болюсно вводиться розчин для ін'єкцій у початковій дозі 6,75 мг;
- 2 - одразу після цього проводиться тривала інфузія концентрату для приготування інфузійного розчину в високій дозі - 300 мкг/хв. (навантажувальна інфузія) протягом 3 годин;
- 3 - після цього йде тривала (до 45 годин) інфузія 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 мг.

Внутрішньовенне одномоментне введення препарату повинно здійснюватися відразу після постановки діагнозу передчасних пологів. Після введення болюсної дози слід розпочинати інфузію. Якщо скорочувальна активність матки персистує на тлі терапії Трактоцилом, слід розглянути питання про терапію іншим препаратом.

Дані про необхідність спеціального підбору доз пацієнтам з печінковою й нирковою недостатністю відсутні.

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

Етап	Режим	Швидкість ін'єкції / інфузії	Доза атосибану
1	0,9 мл внутрішньовенний болюс	Протягом 1 хвилини	6,75 мг
2	3-годинна внутрішньовенна навантажувальна інфузія	24 мл/год	18 мг/год
3	Наступна тривала інфузія	8 мл/год	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 слідуватиме введення концентрату для приготування інфузійних розчинів.

Повторне лікування можна починати у будь-який час після першого лікування, його повторювати можна до 3 разів.

Приготування розчину для внутрішньовенного введення

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

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

- 0,9 % розчин натрію хлориду,
- розчин Рінгер-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. Навантажувальна інфузія проводиться 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/хв. Камера для

внутрішньовенної мікрокраплинної інфузії (інфузомат) може забезпечити зручний діапазон швидкостей інфузії в межах рекомендованих доз Трактоцилу.

Побічні реакції.

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

У жінок відзначалися такі побічні ефекти:

Дуже часто (>1/10)

З боку шлунково-кишкового тракту - нудота.

Часто (>1/100, <1/10)

З боку обміну речовин і трофіки - гіперглікемія.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення.

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

З боку шлунково-кишкового тракту: блювання.

Загальні порушення у місці введення: реакція у місці введення.

Іноді: (>1/1000, <1/100)

Психічні порушення: безсоння.

З боку шкіри й підшкірної клітковини: свербіж, висипи.

Загальні порушення у місці введення: гіпертермія.

Рідко (>1/10,000, <1/1,000)

Маткові кровотечі, атонія матки.

Описаний один випадок алергічної реакції.

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 від 24 до 33 повних тижнів вагітності.

При клінічних випробуваннях атосибану впливу на лактацію не виявлено. Доведено, що невеликі кількості атосибану проникають у грудне молоко матерів, які годують груддю.

Дослідження ембріофетальної токсичності не виявили токсичного впливу атосибану.

Дослідження фертильності і раннього періоду ембріогенезу не проводилися.

Особливі заходи безпеки.

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

Особливості застосування.

У випадку, коли атосибан застосовується у пацієток, у яких неможливо виключити передчасний розрив оболонок, переваги пролонгування пологів слід зіставляти з потенційним ризиком розвитку хоріоамніоніту.

Досвід застосування атосибану в пацієток з порушенням функції печінки й нирок відсутній.

Атосибан не застосовувався у випадках аномального прикріплення плаценти.

Досвід застосування атосибану при багатоплідних вагітностях, 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 ретардації 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, а також стежити за частотою серцевих скорочень плода.

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

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 атосибану й бетаметазону не було відзначено клінічно значущих взаємодій. При сумісному застосуванні атосибану й лабеталолу максимальна концентрація лабеталолу знижувалася на 36 %, а максимальний період напіввиведення подовжувався на 45 хв, проте характер біодоступності лабеталолу не змінювався. Лабеталол не впливав на фармакокінетику атосибану.

Інші дослідження лікарських взаємодій з антибіотиками, алкалоїдами ріжків та антигіпертензивними препаратами, за винятком лабеталолу, не проводилися.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Атосибан - синтетичний пептид, конкурентний антагоніст людського окситоцину на рівні рецепторів. Зв'язуючись з рецепторами окситоцину, знижує частоту маткових скорочень і тонус міометрія, призводячи до пригнічення скоротності матки. Атосибан також зв'язується з рецепторами вазопресину, у такий спосіб пригнічуючи ефект вазопресину.

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, підтримуючи стабільний функціональний спокій матки (менше 4 скорочень за годину) 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 M₁ (дез-(орнітин, гліцин-NH₂)-[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. Не відомо, чи накопичується M₁ у тканинах. Атосибан визначається у сечі в дуже малих кількостях, його концентрація у сечі у 50 разів менша за концентрацію M₁. Співвідношення атосибану, виведеного з калом, не визначалося. Головний метаболіт M₁ активний, як і оригінальний лікарський препарат, відносно інгібування окситоцин-індукованих скорочень матки *in vitro*. Метаболіт M₁ виділяється в грудне молоко.

Фармацевтичні характеристики.

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

Несумісність.

З огляду на відсутність досліджень, що стосуються сумісності препаратів, 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. 3 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 повинен бути використаний протягом 24 годин після приготування.

Упаковка. По 5 мл концентрату для інфузій у флаконах № 1.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники. Феррінг ГмбХ.

Феррінг Інтернешнл Сентер СА.

Місцезнаходження. Вітланд 11, Постфаш 21 45, Д-24109 Кіль, Німеччина.

Чемін де ла Вергогнауаз 50, 1162, Сан-Пре, Швейцарія.