

Syntocinon[®]
solução injetável
ocitocina 5UI/MI

Bula do Profissional de Saúde

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SYNTOCINON®

ocitocina

APRESENTAÇÕES

Syntocinon® 5 UI/mL – embalagens contendo 50 ampolas de 1 mL de solução injetável.

VIA INTRAMUSCULAR / INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de Syntocinon® de 1 mL contém 5 UI de ocitocina.

Excipientes: acetato de sódio tri-hidratado, clorobutanol, álcool etílico, ácido acético e água para injetáveis.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Antes do parto

- Indução do parto por razões médicas, como por exemplo, em casos de gestação pós-termo, ruptura prematura das membranas, hipertensão induzida pela gravidez (pré-eclâmpsia);
- Estímulo das contrações em casos selecionados de inércia uterina;
- Syntocinon® também pode ser indicado nos estágios iniciais da gravidez como terapia auxiliar do abortamento incompleto, inevitável ou retido.

Pós-Parto

- Durante a operação cesárea, depois da retirada da criança;
- Prevenção e tratamento da atonia uterina e hemorragia pós-parto.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Syntocinon® injetável é utilizado para a indução e aumento do trabalho de parto. Revisões recentes fazem recomendações para o uso de Syntocinon® injetável na indução do trabalho de parto, aumento das contrações por inércia uterina, abortamento incompleto e, no período pós-parto, para redução da perda sanguínea e prevenção da atonia uterina.

Referências bibliográficas

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Induction of labour: evidence-based clinical guideline: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/inductionoflabourrcogrep.pdf>.
2. Smith JG et al. Oxytocin for induction of labor. Clin Obstet Gynecol 2006;49(3):594-608.
3. Department of Reproductive Health and Research. Induction and augmentation of labour. In: WHO. Managing complications in pregnancy and childbirth: a guide for midwives and doctors. Geneva: WHO, 2003:P17-P26.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: hormônios do lóbulo posterior da hipófise (Código ATC: H01B B02).

Mecanismo de Ação e Farmacodinâmica

A ocitocina é um nonapeptídeo cíclico obtido por síntese química. Esta forma sintética é idêntica ao hormônio natural que é armazenado no lóbulo posterior da hipófise e liberado para a circulação sistêmica em resposta à sucção e ao trabalho de parto.

A ocitocina estimula o músculo liso do útero com maior potência no final da gravidez, durante o trabalho de parto e imediatamente após o parto.

Nestes momentos, os receptores de ocitocina no miométrio são aumentados. Os receptores de ocitocina são acoplados à proteína G. A ativação do receptor de ocitocina provoca a liberação de cálcio dos estoques intracelulares e, portanto, leva à contração miometrial. A ocitocina provoca contrações rítmicas do segmento superior do útero, semelhantes em frequência, força e duração às observadas durante o trabalho de parto. Sendo sintética, a ocitocina em Syntocinon® não contém vasopressina, porém, mesmo em sua forma pura, a ocitocina possui uma atividade antidiurética intrínseca fraca similar à vasopressina.

Baseado em estudos *in vitro*, a exposição prolongada à ocitocina foi relatada como a causa da dessensibilização dos receptores de ocitocina devido à regulação negativa dos sítios de ligação de ocitocina, desestabilização do mRNA dos receptores de ocitocina e internalização dos receptores de ocitocina.

Níveis plasmáticos e início/duração do efeito

- Infusão intravenosa. Quando se administra Syntocinon® por infusão intravenosa contínua em doses adequadas para a indução do parto ou estímulo das contrações, a resposta uterina se estabelece gradativamente e alcança um estado de equilíbrio geralmente dentro de 20 a 40 minutos. Os níveis plasmáticos correspondentes da ocitocina são comparáveis aos medidos durante o primeiro estágio do parto espontâneo. Por exemplo, em 10 mulheres grávidas a termo recebendo 4 miliunidades por minuto por infusão intravenosa, os níveis plasmáticos de ocitocina foram de 2 a 5 microunidades/mL. Com a interrupção da infusão, ou depois de uma redução substancial da velocidade de infusão, como por exemplo, no caso de um superestímulo, a atividade uterina diminui rapidamente, mas pode continuar em nível inferior adequado.

- Injeção intravenosa e intramuscular. Quando administrada por via intravenosa ou intramuscular para a prevenção ou tratamento da hemorragia pós-parto, Syntocinon® age rapidamente, com um período de latência inferior a 1 minuto por injeção intravenosa, e de 2 a 4 minutos por via intramuscular. A resposta ocitócica mantém-se por 30 a 60 minutos após a administração intramuscular, podendo ser mais breve com a injeção intravenosa.

Farmacocinética

- Absorção

A ocitocina é rápida e suficientemente absorvida a partir do local da administração intramuscular. Os níveis plasmáticos de ocitocina após uma infusão intravenosa de 4 miliunidades por minuto em mulheres grávidas à termo foram de 2 a 5 microunidades/mL.

- Distribuição

O volume de distribuição no estado de equilíbrio determinado em 6 homens saudáveis após injeção intravenosa é 12,2 L ou 0,17 L/kg. A ligação da ocitocina às proteínas plasmáticas é desprezível. Ela atravessa a placenta em ambas as direções. A ocitocina pode ser encontrada em pequenas quantidades no leite materno.

- Biotransformação / Metabolismo

A ocitocinase é uma glicoproteína aminopeptidase que é produzida durante a gravidez, está presente no plasma e é capaz de degradar a ocitocina. Ela é produzida tanto pela mãe quanto pelo feto. O fígado e o rim desempenham um papel fundamental na metabolização e eliminação da ocitocina do plasma. Portanto, o fígado, o rim e a circulação sistêmica contribuem para a biotransformação da ocitocina.

- Eliminação

O intervalo da meia-vida plasmática da ocitocina é de 3 a 20 min. Os metabólitos são excretados na urina, enquanto menos de 1% da ocitocina é excretada de forma inalterada na urina. A taxa de clearance (depuração) metabólico é de 20 mL/kg/min em mulheres grávidas.

- Insuficiência renal

Nenhum estudo foi realizado em pacientes com insuficiência renal. No entanto, considerando a excreção da ocitocina e sua reduzida excreção urinária devido a suas propriedades antidiuréticas, o possível acúmulo de ocitocina pode resultar em uma ação prolongada.

- Insuficiência hepática

Nenhum estudo foi realizado em pacientes com insuficiência hepática. Alterações farmacocinéticas em pacientes com insuficiência hepática são improváveis, uma vez que, a enzima metabolizadora, ocitocinase, não se limita apenas ao fígado e os níveis de ocitocinase na placenta durante a gravidez são significativamente aumentados, portanto a biotransformação da ocitocina em pacientes com insuficiência hepática pode não resultar em mudanças substanciais no clearance (depuração) metabólico de ocitocina (vide “Advertências e precauções”).

Ensaios clínicos

Syntocinon® é um produto bem estabelecido. Não há ensaios clínicos recentes disponíveis.

Dados de segurança pré-clínicos

Dados pré-clínicos para ocitocina não revelaram riscos especiais para humanos baseados em estudos convencionais de dose única de toxicidade aguda, genotoxicidade e mutagenicidade.

- Mutagenicidade

Foi realizado um estudo in vitro de genotoxicidade e mutagenicidade com ocitocina. Testes foram negativos para aberrações cromossômicas e trocas entre cromátides-irmãs em culturas de linfócitos periféricos humanos. Nenhuma mudança significativa no índice mitótico foi observada. A ocitocina não possui propriedade genotóxica. O potencial genotóxico da ocitocina não foi determinado in vivo.

- Carcinogenicidade, teratogenicidade e toxicidade reprodutiva

Para toxicidade reprodutiva, vide “Advertências e Precauções - Dados Animais”.

Não estão disponíveis estudos padrões de teratogenicidade e carcinogenicidade com a ocitocina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Conhecida hipersensibilidade à ocitocina ou a qualquer excipiente de Syntocinon®;
- Hipertonia uterina, sofrimento fetal quando a expulsão não é iminente.

Qualquer estado em que, por razões fetais ou maternas, se desaconselha o parto espontâneo e/ou o parto vaginal seja contraindicado, por exemplo:

- Desproporção céfalo-pélvica significativa;
- Má apresentação fetal;
- Placenta prévia e vasos prévios;
- Descolamento prematuro da placenta;
- Apresentação ou prolapso do cordão umbilical;
- Distensão uterina excessiva ou diminuição da resistência uterina à ruptura, como por exemplo, em gestações múltiplas;
- Poli-hidrâmnios;
- Grande multiparidade;
- Presença de cicatriz uterina resultante de intervenções cirúrgicas, inclusive da operação cesárea clássica.

Syntocinon® não deve ser administrado dentro de 6 horas após a administração de prostaglandinas vaginais (vide “Interações medicamentosas”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Indução do parto

A indução do parto por meio da ocitocina somente deverá ser efetuada quando estiver estritamente indicada por razões médicas e não por conveniência. A administração deve ser feita somente em condições hospitalares e sob controle médico qualificado.

Syntocinon® não deve ser usado por períodos prolongados em pacientes com inércia uterina resistente à ocitocina, toxemia pré-eclâmptica grave ou distúrbios cardiovasculares graves.

Syntocinon® não deve ser administrado por infusão intravenosa em bolus, uma vez que pode causar hipotensão aguda de curta duração acompanhada de rubor e taquicardia reflexa.

Distúrbios cardiovasculares

Syntocinon® deverá ser utilizado com cautela em pacientes com predisposição à isquemia miocárdica devido à doença cardiovascular pré-existente (como cardiomiopatia hipertrófica, doença cardíaca valvular e/ou doença cardíaca isquêmica incluindo vasoespasmo arterial coronariano), para evitar alterações significantes na pressão arterial e frequência cardíaca nestes pacientes.

Síndrome QT

Syntocinon® deve ser utilizado com cautela nos pacientes com conhecida síndrome do QT longo ou sintomas relacionados e nos pacientes em uso de medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc (vide “Interações medicamentosas”).

Quando Syntocinon® é administrado para a indução e estímulo do trabalho de parto:

- Somente deve ser administrado sob infusão intravenosa e nunca por injeção subcutânea, intramuscular ou intravenosa em bolus;
- Sofrimento fetal e morte fetal: Administração de ocitocina em doses excessivas resulta em uma superestimulação uterina, podendo causar sofrimento, asfíxia e morte fetal, ou conduzir a hipertonia, contrações tetânicas ou ruptura uterina. É importante monitorar cuidadosamente a frequência cardíaca fetal e a motilidade uterina (frequência, intensidade e duração das contrações) a fim de poder ajustar a dose à resposta individual;

- Requer-se atenção particular em presença de desproporção céfalo-pélvica limite, de inércia uterina secundária, de graus leves ou moderados de hipertensão induzida pela gravidez ou cardiopatias, assim como em pacientes com mais de 35 anos de idade ou com antecedentes de operação cesárea do segmento uterino inferior;
- Coagulação intravascular disseminada: Em circunstâncias raras, a indução farmacológica do parto usando agentes uterotônicos, incluindo a ocitocina, aumenta o risco de coagulação intravascular disseminada pós-parto (CIVD). Esse risco é relacionado à própria indução farmacológica e não em particular ao agente uterotônico. O risco aumenta se a mulher possuir fatores de risco adicionais para CIVD tais como idade igual ou superior a 35 anos, complicações durante a gestação e período de gestação maior que 40 semanas. Nesses casos, a ocitocina ou qualquer outro fármaco deve ser usado com cautela e o médico deve estar atento aos sinais de CIVD.

Morte intrauterina

No caso de morte fetal intrauterina e/ou na presença de mecônio no líquido amniótico, deve-se evitar um trabalho de parto tumultuado, pois pode provocar embolia por líquido amniótico.

Intoxicação hídrica

Como a ocitocina possui uma leve atividade antidiurética, a sua administração intravenosa prolongada em doses altas, junto com grandes volumes de líquido, como pode ocorrer no tratamento do abortamento inevitável ou incompleto com feto morto, ou no tratamento da hemorragia pós-parto, pode provocar intoxicação hídrica associada à hiponatremia. A combinação do efeito antidiurético da ocitocina com a infusão I.V. pode causar sobrecarga volumétrica provocando edema pulmonar agudo hemodinâmico sem hiponatremia. A fim de evitar essa complicação rara, deverão ser observadas as seguintes precauções sempre que se administrarem altas doses de ocitocina durante tempo prolongado: deve-se utilizar um diluente que contenha eletrólitos (não a glicose); o volume do líquido infundido deve ser mantido baixo (infundindo-se a ocitocina a uma concentração mais alta que a recomendada para a indução do parto ou o estímulo das contrações); a ingestão oral de líquidos deve ser restringida; deve-se manter um controle do balanço hídrico e avaliar os eletrólitos séricos quando se suspeita de um desequilíbrio eletrolítico.

Insuficiência Renal

Recomenda-se cautela na administração de ocitocina à pacientes com insuficiência renal grave devido à possível retenção de água e possível acúmulo de ocitocina (vide “Características farmacológicas”).

Anafilaxia em mulheres com alergia ao látex

Tem havido relatos de anafilaxia após a administração de ocitocina em mulheres com alergia conhecida ao látex. A alergia/intolerância ao látex pode ser um importante fator de risco predisponente para anafilaxia após a administração de ocitocina.

Gravidez

Resumo do risco

Dados pré-clínicos para a ocitocina não revelam riscos especiais com base em estudos convencionais de toxicidade aguda de dose única, genotoxicidade e mutagenicidade. Não estão

disponíveis estudos padrão de teratogenicidade e estudos de performance reprodutiva com ocitocina (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

Quando a ocitocina é utilizada conforme indicação, baseado na ampla experiência com esse fármaco, na sua estrutura química e nas propriedades farmacológicas, não se espera a presença de riscos de anormalidades fetais.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Dados animais

O tratamento de ratas com ocitocina no início da gestação, em doses consideradas suficientemente superiores à dose máxima recomendada em humanos, causou perda embriônica em um estudo. Nenhum estudo de desempenho reprodutivo padrão com ocitocina está disponível.

Lactação

Resumo do risco

A ocitocina pode ser encontrada no leite materno em pequenas quantidades. Porém, não se espera que a ocitocina cause efeitos nocivos em neonatos, uma vez que passa pelo trato alimentar onde sofre rápida inativação.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo

Não aplicável para Syntocinon® por causa das indicações específicas.

Infertilidade

Não há dados sobre os efeitos da ocitocina na performance reprodutiva.

Efeitos na habilidade de dirigir e/ou operar máquinas

Syntocinon® pode induzir o parto, portanto deve-se ter cautela ao dirigir ou operar máquinas. Mulheres com contrações uterinas não devem dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações resultando em uso concomitante não recomendado

- Prostaglandinas e seus análogos

Prostaglandinas e seus análogos facilitam a contração do miométrio, portanto a ocitocina pode potencializar a ação uterina das prostaglandinas e análogos e vice-versa (vide “Contraindicações”).

- Medicamentos que causam prolongamento do intervalo QT

A ocitocina deve ser considerada como potencialmente arritmogênica, particularmente em pacientes com outros fatores de risco para torsades de pointes, tais como medicamentos que prolongam o intervalo QT ou em pacientes com histórico de síndrome do QT longo (vide “Advertências e precauções”).

Interações a serem consideradas

- Anestésicos inalatórios

Anestésicos inalatórios (ex.: ciclopropano, halotano, sevoflurano, desflurano) apresentam um efeito relaxante no útero e produzem uma notável inibição do tônus uterino e, portanto, podem diminuir o efeito uterotônico da ocitocina.

- Vasoconstritores/simpatomiméticos

A ocitocina pode aumentar os efeitos vasopressores de vasoconstritores e simpatomiméticos, mesmo aqueles contidos em anestésicos locais.

- Anestésicos caudais

Quando administrada durante ou após a anestesia epidural, a ocitocina pode potencializar o efeito pressor dos agentes vasoconstritores simpaticomiméticos.

Incompatibilidade

Na ausência de estudos de incompatibilidade, Syntocinon® não deve ser misturado com outros medicamentos durante a aplicação.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C).

A estabilidade química e física em uso da solução diluída final foi demonstrada durante 24 horas à temperatura ambiente (20 – 25°C).

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Após preparo, manter a temperatura ambiente (20-25°C) por 24h.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto: líquido límpido, incolor, praticamente livre de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

População alvo geral

Indução do parto ou estímulo das contrações: Syntocinon® deve ser administrado sob infusão intravenosa gota a gota ou, de preferência, por meio de uma bomba de infusão de velocidade variável. Para a infusão gota a gota recomenda-se adicionar 5 UI de Syntocinon® em 500 mL de solução eletrolítica fisiológica (como cloreto de sódio 0,9%). Para as pacientes nas quais se deve evitar uma infusão de cloreto de sódio, pode-se utilizar solução de glicose a 5% como diluente (vide “Advertências e precauções”). A fim de garantir uma mistura uniforme da solução, a bolsa ou frasco deve ser colocado de cabeça para baixo várias vezes antes do uso.

A velocidade inicial de infusão deve ser regulada para 1 a 4 miliunidades/minuto (2 a 8 gotas/minuto). Pode-se aumentar gradativamente em intervalos não inferiores a 20 minutos, e incrementos de não mais que 1-2 miliunidades/minuto, até se estabelecer um padrão de contrações análogo ao do parto normal. Na gravidez próxima ao termo, isto pode ser frequentemente obtido com uma velocidade de infusão inferior a 10 miliunidades/minuto (20 gotas/minuto), sendo a velocidade máxima recomendada de 20 miliunidades/minuto (40 gotas/minuto). Nos raros casos em que se necessitem doses mais elevadas, como pode acontecer no tratamento da morte fetal intrauterina ou para a indução do parto em um estágio precoce da gravidez, quando o útero é menos sensível à ocitocina, aconselha-se utilizar uma solução mais concentrada de Syntocinon®, por exemplo, 10 UI em 500 mL.

Quando se utiliza uma bomba de infusão acionada por motor que libera volumes menores do que os administrados por infusão gota a gota, deve-se calcular a concentração adequada para a infusão dentro dos limites posológicos recomendados, de acordo com as especificações da bomba.

A frequência, intensidade e duração das contrações, assim como a frequência cardíaca fetal, devem ser cuidadosamente observadas durante a infusão. Uma vez alcançado um nível adequado de atividade uterina, pode-se quase sempre reduzir a velocidade da infusão. Em caso de hiperatividade uterina e/ou sofrimento fetal, a infusão deve ser imediatamente interrompida.

Se, em mulheres que estejam a termo ou quase a termo, não forem estabelecidas contrações regulares após a infusão de uma quantidade total de 5 UI, recomenda-se cessar a indução do parto, podendo-se repetir no dia seguinte com uma velocidade inicial de 1 a 4 miliunidades/minuto.

Nas pacientes a quem se administra Syntocinon® para a indução do parto ou estímulo das contrações, deve-se continuar a infusão a uma velocidade acelerada durante o terceiro estágio do parto e durante mais algumas horas.

Abortamento incompleto, inevitável ou retido: 5 UI por infusão intravenosa (5 UI diluídos em solução fisiológica eletrolítica e administrados com gotejador por infusão intravenosa, ou preferivelmente por bomba de infusão de velocidade variável por 5 minutos) ou 5 a 10 UI I.M. seguida, se necessário, por uma infusão intravenosa a uma velocidade de 20 a 40 miliunidades/minuto.

Operação cesárea: 5 UI por infusão intravenosa (5 UI diluídos em solução fisiológica eletrolítica e administrados com gotejador por infusão intravenosa, ou preferivelmente por bomba de infusão de velocidade variável por 5 minutos), imediatamente após a retirada do feto.

Prevenção da hemorragia uterina pós-parto: a dose usual é de 5 UI, por infusão intravenosa (5 UI diluídos em solução fisiológica eletrolítica e administrados com gotejador por infusão intravenosa, ou preferivelmente por bomba de infusão de velocidade variável por 5 minutos) ou de 5 a 10 UI I.M., após a expulsão da placenta.

Tratamento da hemorragia uterina pós-parto: 5 UI por infusão intravenosa (5 UI diluídos em solução fisiológica eletrolítica e administrados com gotejador por infusão intravenosa, ou preferivelmente por bomba de infusão de velocidade variável por 5 minutos) ou 5 a 10 UI I.M., seguida, nos casos graves, de infusão intravenosa de uma solução com 5-20 UI de ocitocina em 500 mL de um diluente eletrolítico, a uma velocidade necessária para controlar a atonia uterina.

Populações especiais

- Insuficiência renal

Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência renal.

- Insuficiência hepática

Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência hepática.

- Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)

Não foram realizados estudos em pacientes pediátricos.

- Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Não foram realizados estudos em pacientes geriátricos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Quando se utiliza a ocitocina por infusão I.V. para a indução do parto ou para o estímulo das contrações, a sua administração em doses excessivas produz um superestímulo uterino que pode causar sofrimento fetal, asfixia e morte, ou pode conduzir a hipertonia, tetania ou ruptura uterina. A administração intravenosa rápida em bolus de ocitocina em doses equivalentes a várias UI pode provocar uma hipotensão aguda de curta duração acompanhada por rubor e taquicardia reflexa (vide “Advertências e precauções”). Estas alterações hemodinâmicas rápidas podem resultar em isquemia do miocárdio, particularmente em pacientes com doença cardiovascular pré-existente. A administração intravenosa rápida em bolus de ocitocina em doses equivalentes a várias UI também podem provocar prolongamento do intervalo QTc.

Em raras circunstâncias (taxa de incidência < 0,0006) a indução farmacológica do trabalho de parto utilizando agentes uterotônicos, incluindo ocitocina, aumenta os riscos de coagulação intravascular disseminada pós-parto (vide “Advertências e precauções”).

Intoxicação hídrica

Tem-se observado intoxicação hídrica associada à hiponatremia materna e neonatal em casos onde foram administradas altas doses de ocitocina junto a grandes quantidades de líquido sem eletrólitos por longos períodos de tempo (vide “Advertências e precauções”).

A combinação do efeito antidiurético da ocitocina com a infusão I.V. pode causar sobrecarga volumétrica levando à forma hemodinâmica do edema pulmonar agudo sem hiponatremia (vide “Advertências e precauções”).

As seguintes reações adversas foram relatadas, independentemente do modo de administração:

As reações adversas (Tabela 1 e Tabela 2) estão listadas por ordem de frequência, com as mais frequentes primeiro, usando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, < 1/10); incomum ($\geq 1/1.000$, < 1/100); raro ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000), muito raro (< 1/10.000), incluindo reportes isolados. As reações adversas tabuladas abaixo são baseadas nos resultados dos ensaios clínicos, assim como, nos relatos de pós-comercialização.

As reações adversas ao medicamento são derivadas da experiência de pós-comercialização com Syntocinon® através de relatos espontâneos e casos da literatura. Uma vez que estas reações são voluntariamente relatadas a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar suas frequências de maneira confiável e, portanto, são categorizadas como desconhecidas. As reações adversas ao medicamento são listadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos do

MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1 – Reações adversas na mãe

Distúrbios do sistema imunológico	
Raro:	Reação anafilática/anafilatoide associada à dispneia, hipotensão ou choque anafilático/anafilatoide
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum:	Cefaleia
Distúrbios cardíacos	
Comum:	Taquicardia, bradicardia
Incomum:	Arritmia
Desconhecido:	Isquemia do miocárdio Prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma
Distúrbios vasculares	
Desconhecido:	Hipotensão
Distúrbios gastrintestinais	
Comum:	Náusea, vômito
Distúrbios do tecido subcutâneo e pele	
Raro:	Erupções cutâneas (rash)
Gravidez, condições puerperal e perinatal	
Desconhecido:	Hipertonicidade uterina, contrações tetânicas do útero, ruptura uterina
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Desconhecido:	Intoxicação hídrica, hiponatremia materna
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Desconhecido:	Edema pulmonar agudo
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Desconhecido:	Rubor
Distúrbios do sangue e sistema linfático	
Desconhecido:	Coagulação intravascular disseminada
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Desconhecido:	Angioedema

Tabela 2 – Reações adversas no feto

Gravidez, condições puerperal e perinatal	
Desconhecido:	Síndrome do sofrimento fetal, asfixia e morte
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Desconhecido:	Hiponatremia neonatal

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/notivisa>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os sintomas e as consequências da superdose são os mencionados nos itens “Advertências e precauções” e “Reações adversas”. Além disso, como consequência do superestímulo uterino, observou-se abrupção da placenta e/ou embolia do líquido amniótico.

Tratamento

Quando ocorrerem sinais ou sintomas de superdose durante a administração IV contínua de Syntocinon®, a infusão deve ser interrompida imediatamente devendo-se administrar oxigênio à mãe. Em caso de intoxicação hídrica, é necessário restringir a administração de líquidos, promover a diurese, corrigir o desequilíbrio eletrolítico e controlar as convulsões que possam eventualmente ocorrer.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.8830.0043

Farm. Resp.: Dra. Marcia Yoshie Hacimoto - CRF-RJ: 13.349

Fabricado por:

Novartis Pharma Stein AG

Stein – Suíça

Importado por:

Mylan Laboratórios Ltda.

Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118, Donana

Campos dos Goytacazes - RJ - CEP: 28110-000

CNPJ: 11.643.096/0001-22

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

ESTE MEDICAMENTO É DE VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA E SUA ADMINISTRAÇÃO SOMENTE DEVE SER REALIZADA EM CONDIÇÕES HOSPITALARES E COM SUPERVISÃO MÉDICA QUALIFICADA.

® = Marca registrada de BGP PRODUCTS OPERATIONS GMBH



0800 020 0817

sac@mylan.com

www.mylan.com.br



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/09/2018.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/09/2018	N/A	Inclusão inicial de texto de bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão inicial de texto de bula, em razão de transferência de titularidade do medicamento.	VP/VPS	- 5 UI/ML SOL INJ CT 50 AMP VD TRANS X 1 ML

Syntocinon[®]
solução spray nasal
ocitocina 40UI/mL

Bula do Profissional de Saúde

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SYNTOCINON[®]

ocitocina

APRESENTAÇÕES

Syntocinon[®] 40 UI/mL – embalagens contendo 1 frasco de 5 mL de solução spray nasal.

VIA NASAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de Syntocinon[®] solução spray nasal contém 40 UI de ocitocina sintética.

Excipientes: ácido cítrico, clorobutanol, cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico, glicerol, metilparabeno, propilparabeno, sorbitol e água purificada.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- Estimulação da secreção de leite em mulheres com dificuldades para amamentar ou extrair o leite;
- Prevenção e tratamento do ingurgitamento lácteo das mamas e prevenção da mastite.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Syntocinon[®] spray nasal é útil para promover a ejeção de leite em pacientes apresentando dificuldade em amamentar ou para extrair o leite, bem como para prevenir e tratar o ingurgitamento mamário por leite e prevenir mastites.

Referências bibliográficas

1. Newton M et al. The effect of intranasal administration of oxytocin on the let-down of milk in lactating women. Am J Obstet Gynecol 1958;76:103-7.
2. Ruis H et al. Oxytocin enhances onset of lactation among mothers delivering prematurely. BMJ 1981;283:340-2.
3. Marino V et al. L'ingorgo mamario ed il suo trattamento con ormone ossitocico per nebulizzatone endonasale. Riv Ostet Gince Prat 1964;46:1313-24.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: hormônios do lóbulo posterior da hipófise (Código ATC: H01B B02).

Mecanismo de Ação e Farmacodinâmica

A ocitocina é um nonapeptídeo cíclico obtido por síntese química. Esta forma sintética é idêntica ao hormônio natural que é armazenado no lóbulo posterior da hipófise e liberado para a circulação sistêmica em resposta à sucção.

A ocitocina estimula o músculo liso do útero com maior potência no final da gravidez, durante o trabalho de parto e imediatamente após o parto.

Além de provocar contrações rítmicas do útero, a ocitocina contrai as células mioepiteliais que circundam os alvéolos mamários, ocasionando a secreção de leite e facilitando a amamentação ou a extração do leite da mama.

Baseado em estudos *in vitro*, a exposição prolongada à ocitocina foi relatada como a causa da dessensibilização dos receptores de ocitocina devido à regulação negativa dos sítios de ligação de ocitocina, desestabilização do mRNA dos receptores de ocitocina e internalização dos receptores de ocitocina.

Níveis plasmáticos e início/duração do efeito

A ocitocina é absorvida rápida e suficientemente bem, a partir da mucosa nasal, de modo que o efeito sobre a mama ocorre em menos de 5 minutos.

Se for ingerido um volume excessivo de solução spray nasal, a ocitocina é rapidamente inativada no trato digestivo pelas enzimas proteolíticas.

Farmacocinética

- Absorção

A ocitocina é rápida e suficientemente absorvida pela mucosa nasal.

- Distribuição

O volume de distribuição no estado de equilíbrio determinado em 6 homens saudáveis após injeção intravenosa é 12,2 L ou 0,17 L/kg. A ligação da ocitocina às proteínas plasmáticas é desprezível. Ela atravessa a placenta em ambas as direções. A ocitocina pode ser encontrada em pequenas quantidades no leite materno.

- Biotransformação / Metabolismo

A ocitocinase é uma glicoproteína aminopeptidase que é produzida durante a gravidez e aparece no plasma. É capaz de degradar a ocitocina. Ela é produzida tanto pela mãe quanto pelo feto. Ela também aparece no plasma. O fígado e o rim desempenham um papel fundamental na metabolização e eliminação da ocitocina do plasma. Portanto, o fígado, o rim e a circulação sistêmica contribuem para a biotransformação da ocitocina.

- Eliminação

O intervalo da meia-vida plasmática da ocitocina é de 3 a 20 min. Os metabólitos são excretados na urina, enquanto menos de 1% da ocitocina é excretada de forma inalterada na urina. A taxa de clearance (depuração) metabólico é de 20 mL/kg/min em mulheres grávidas.

- Insuficiência renal

Nenhum estudo foi realizado em pacientes com insuficiência renal. No entanto, considerando a excreção da ocitocina e suas propriedades antidiuréticas, a possível acumulação de ocitocina que pode resultar em uma ação prolongada das propriedades ocitócicas não pode ser excluída. Portanto, recomenda-se cautela na administração de ocitocina à pacientes com insuficiência renal grave.

- Insuficiência hepática

Nenhum estudo foi realizado em pacientes com insuficiência hepática. Alterações farmacocinéticas em pacientes com insuficiência hepática são improváveis, uma vez que a enzima metabolizadora, ocitocinase, não se limita apenas ao fígado, e os níveis de ocitocinase na placenta

durante a gravidez são significativamente aumentados, portanto a biotransformação da ocitocina em pacientes com insuficiência hepática pode não resultar em mudanças substanciais no clearance (depuração) metabólico de ocitocina.

Ensaio clínico

Syntocinon® spray nasal é um produto bem estabelecido. Não há ensaios clínicos recentes disponíveis.

Dados de segurança pré-clínicos

Dados pré-clínicos para ocitocina não revelam riscos para humanos, baseados em estudos convencionais de dose única de toxicidade aguda, genotoxicidade e mutagenicidade.

- Mutagenicidade

Foi realizado um estudo in vitro de genotoxicidade e mutagenicidade com ocitocina. Testes foram negativos para aberrações cromossômicas e trocas de cromátides-irmãs em culturas de linfócitos periféricos humanos. Nenhuma mudança mitótica significativa foi observada. A ocitocina não possui nenhuma propriedade genotóxica. O potencial genotóxico da ocitocina não foi determinado in vivo.

- Carcinogenicidade, teratogenicidade e toxicidade reprodutiva

Para toxicidade reprodutiva, vide “Advertências e Precauções - Dados animais”.

Não estão disponíveis estudos padrões de teratogenicidade e carcinogenicidade com a ocitocina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Conhecida hipersensibilidade à ocitocina ou a qualquer excipiente do Syntocinon® spray nasal.

Gravidez:

- Como a resposta uterina à ocitocina administrada por via intranasal é variável, Syntocinon® spray nasal não deve ser utilizado no controle do trabalho de parto.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez X. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Devido à discreta atividade antidiurética da ocitocina, seu uso prolongado em doses excessivas em conjunto com a ingestão de grandes volumes de líquido pode causar uma intoxicação hídrica associada com hiponatremia (vide “Superdose”).

Ocitocina aplicada por via parenteral (ingrediente ativo de Syntocinon® spray nasal) tem sido associada às reações anafiláticas/anafilactóides, assim como angioedema (vide “Contraindicações”).

Anafilaxia em mulheres com alergia ao látex

Houve relatos de anafilaxia após a administração de ocitocina em mulheres com alergia conhecida ao látex.

Alergia/intolerância ao látex pode ser um importante fator de risco predisponente para anafilaxia após administração de ocitocina.

Gravidez

Resumo do risco

Syntocinon® spray nasal é contraindicado durante a gravidez (vide “Contraindicações”). Quando administrado durante a gravidez, podem ocorrer contrações uterinas que podem levar ao aborto. Dados pré-clínicos para a ocitocina não revelam riscos especiais com base em estudos convencionais de toxicidade aguda de dose única, genotoxicidade e mutagenicidade. Não estão disponíveis estudos padrão de teratogenicidade e estudos de performance reprodutiva com ocitocina (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

Dados animais

O tratamento de ratas com ocitocina no início da gestação, em doses consideradas suficientemente superiores à dose máxima recomendada em humanos causou perda embriônica em um estudo. Nenhum estudo de desempenho reprodutivo padrão com ocitocina está disponível.

Lactação

Resumo do risco

A ocitocina é indicada para promover a secreção de leite. A ocitocina pode ser encontrada no leite materno em pequenas quantidades. Porém, não se espera que a ocitocina cause efeitos nocivos em neonatos, uma vez que passa pelo trato alimentar onde sofre rápida inativação.

Mulheres e Homens com potencial reprodutivo

Não aplicável para Syntocinon® spray nasal por causa das indicações específicas

Infertilidade

Não há dados sobre os efeitos da ocitocina na performance reprodutiva.

Efeitos na habilidade de dirigir e/ou operar máquinas

Syntocinon® pode induzir o parto, portanto deve-se ter cautela ao dirigir ou operar máquinas. Mulheres com contrações uterinas não devem dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações descritas abaixo foram reportadas com Syntocinon® concentrado para solução de infusão; solução para injeção.

Prostaglandinas e seus análogos

Prostaglandinas e seus análogos facilitam a contração do miométrio, portanto a ocitocina pode potencializar a ação uterina das prostaglandinas e análogos e vice-versa.

Anestésicos inalatórios

Anestésicos inalatórios (ex.: halotano, ciclopropano, sevoflurano, desflurano) apresentam um efeito relaxante no útero e produzem uma notável inibição do tônus uterino e, portanto podem diminuir o efeito uterotônico da ocitocina.

Vasoconstritores/simpatomiméticos

A ocitocina pode aumentar os efeitos vasopressores de vasoconstritores e simpatomiméticos, mesmo aqueles contidos em anestésicos locais.

Anestésicos caudais

Quando administrada durante ou após a anestesia epidural, a ocitocina pode potencializar o efeito pressor dos agentes vasoconstritores simpatomiméticos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C).

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, válido por 1 mês (sob refrigeração).

Aspecto: Líquido límpido e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de administração

Após a remoção da tampa do spray, o frasco deverá ser segurado na posição vertical com o dispositivo dentro da narina e o inalador pressionado. A paciente deverá estar sentada e deve ser instruída a inalar suavemente através de uma narina enquanto o inalador está sendo pressionado.

Nota: antes do spray ser utilizado pela primeira vez, o inalador deve ser pressionado várias vezes até que a solução spray seja liberada. Uma vez realizado tal procedimento, o frasco deve ser guardado sob refrigeração (temperatura entre 2 a 8°C), e o conteúdo usado por no máximo 1 mês.

População alvo geral

A dose usual é de uma nebulização (1 dose graduada de 4 UI de ocitocina), administrada em uma das narinas da mãe, de 2 a 5 minutos antes de amamentar o lactente ou de retirar o leite com a bomba de sucção.

Populações especiais

- Insuficiência renal

Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência renal.

- Insuficiência hepática

Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência hepática.

- Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)

Não foram realizados estudos em pacientes pediátricos.

- Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)
 Não foram realizados estudos em pacientes geriátricos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Devido ao efeito uterotônico, Syntocinon® spray nasal pode provocar contrações uterinas semelhantes às que se apresentam com a sucção do lactente. Foram notificadas as seguintes reações adversas:

As reações adversas estão colocadas por ordem de frequência, as mais frequentes primeiro, usando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$), incluindo reportes isolados. As reações adversas tabuladas abaixo são baseadas nos resultados dos ensaios clínicos, assim como, nos relatos de pós-comercialização.

As reações adversas ao medicamento são derivadas da experiência de pós-comercialização com Syntocinon® spray nasal através de relatos espontâneos e casos da literatura. Uma vez que estas reações são relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar suas frequências de maneira confiável e, portanto, são categorizadas como desconhecidas. As reações adversas ao medicamento são listadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos do MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1 – Reações adversas

Distúrbios do sistema nervoso	
Raro:	Cefaleia
Distúrbios gastrintestinais	
Raro:	Náusea
Distúrbios do tecido subcutâneo e pele	
Raro:	Dermatite alérgica
Distúrbios mamários e do sistema reprodutivo	
Incomum:	Contrações uterinas anormais
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Desconhecido:	Desconforto nasal

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/notivisa>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não foi registrado nenhum caso de superdose aguda com Syntocinon® spray nasal. Caso ocorresse, seria de se esperar que não causasse efeitos nocivos, já que a quantidade de nebulização em excesso passaria ao trato alimentar, onde sofreria rápida inativação.

Em um paciente, o uso excessivo do spray concomitantemente com grandes volumes de líquidos intravenosos foi associado à ocorrência de graves quadros de intoxicação hídrica.

Tratamento

Em caso de intoxicação hídrica, é essencial restringir a ingestão de líquidos, promover diurese, corrigir o balanço eletrolítico e tratamento sintomático deve ser administrado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.8830.0043

Farm. Resp.: Dra. Marcia Yoshie Hacimoto - CRF-RJ: 13.349

Fabricado por:

Delpharm Huningue S.A.S.

Huningue - França

Importado por:

Mylan Laboratórios Ltda.

Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118, Donana

Campos dos Goytacazes - RJ - CEP: 28110-000

CNPJ: 11.643.096/0001-22

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

® = Marca registrada de BGP PRODUCTS OPERATIONS GMBH



0800 020 0817

sac@mylan.com

www.mylan.com.br



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/09/2018.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/09/2018	N/A	Inclusão inicial de texto de bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão inicial de texto de bula, em razão de transferência de titularidade do medicamento.	VP/VPS	- 40 UI/ML SOL NAS CT FR VD AMB SPR X 5 ML