

Регистрационный номер: ЛП-003585

Торговое наименование: Атозибан

Международное непатентованное наименование: атозибан

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав:

действующее вещество: атозибана ацетат в пересчете на атозибан 7,5 мг;

вспомогательные вещества: маннитол 50,0 мг, 1М раствор хлористоводородной кислоты до pH 4,5, вода для инъекций до 1 мл.

Описание: прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: прочие средства, применяемые в гинекологии.

Код АТХ: G02CX01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Атозибан - синтетический пептид ($[Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4, Orn^8]$ -окситоцин. Связываясь с рецепторами окситоцина человека, атозибан является конкурентным антагонистом человеческого окситоцина. В ходе доклинических исследований было показано, что атозибан, взаимодействуя с рецепторами окситоцина, снижает частоту маточных сокращений и тонус миометрия, что приводит к подавлению сократимости матки. Также атозибан связывается с рецепторами вазопрессина, ингибируя таким образом его действие. При доклинических исследованиях не было выявлено признаков воздействия атозибана на сердечно-сосудистую систему.

В случае развития преждевременных родов у женщины атозибан в рекомендованных дозах подавляет сокращения матки и обеспечивает матке функциональный покой. Расслабление матки после введения атозибана достигается быстро, в течение 10 мин сократительная активность миометрия существенно снижается, поддерживая стабильный функциональный покой матки (≤ 4 сокращений в час) в течение 12 ч.

Клинические исследования

В клиническое исследование фазы III (CAP-001) было включено 742 женщины с преждевременными родами на 23-33 неделе беременности. Пациентки были рандомизированы в 2 группы и получали атозибан или β -адреномиметики (дозу

препарата подбирали методом титрования) для снижения родовой деятельности.

Первичная конечная точка - доля женщин с остановленными преждевременными родами, не требующими дополнительного введения токологических препаратов в течение 7 дней с момента начала лечения.

Вторичная конечная точка - число женщин, у которых были остановлены преждевременные роды в период 48 ч после начала лечения.

Средний срок беременности на момент родов составил $35,6 \pm 3,9$ и $35,3 \pm 4,2$ недели у женщин, применявших атозибан и β -адреномиметики, соответственно ($p=0,37$).

Исследование показало, что у 59,6% ($n=201$) и 47,7% ($n=163$) беременных женщин, применявших атозибан и β -адреномиметики ($p=0,0004$), соответственно, был и остановлены преждевременные роды, а также не требовалось введение альтернативных токолитиков.

Большая часть негативных результатов применения атозибана была обусловлена плохой переносимостью. Случаи недостаточной эффективности лечения вследствие плохой переносимости препарата ($p=0,0003$) чаще встречались в группе применения атозибана ($n=48$, 14,2%), нежели в группе, получавшей β -адреномиметики ($n=20$, 5,8%).

Данное исследование показало, что вероятность достижения первичной конечной точки (остановка преждевременных родов и отсутствие необходимости введения альтернативных токолитиков в течение 7 дней после начала лечения) сопоставима у пациенток на 24-28 неделях беременности, принимавших атозибан или β -адреномиметики. Также следует отметить, что заключение было сделано на основе данных небольшой выборки ($n=129$ пациентов).

В отношении достижения вторичной конечной точки эффективность применения атозибана была сравнима с применением β -адреномиметиков.

Число поступивших в отделение реанимации новорожденных было сходным (приблизительно 30%), так же, как и длительность пребывания на искусственной вентиляции легких. Средний вес новорожденного составил 2491 ± 813 г в группе применения атозибана и 2461 ± 831 г в группе применения β -адреномиметиков ($p=0,58$). Полученные данные о состоянии здоровья пациенток и новорожденных были сходны в обеих группах. Однако на основе имеющихся данных исключить наличие различий у препаратов нельзя.

Из 361 пациентки, принимавшей атозибан при проведении клинического исследования III фазы, 73 беременные женщины получили 1 повторный курс лечения, 8 женщин - 2 повторных курса, 2 женщины - 3 повторных курса.

При проведении плацебо-контролируемого клинического исследования уровень перинатальной смертности составил 5/295 (1,7%) в группе пациентов,

принимавшей плацебо, и 15/288 (5,2%) в группе, принимавшей атозибан, включая 2 зафиксированных случая смерти детей в возрасте 5 и 8 месяцев. 11 случаев гибели плода в группе применения атозибана были зафиксированы на 20-24 неделе беременности. Отмечено, что распределение субъектов подгруппы 20-24 недели беременности между группами применения препаратов (группа атозибана - 19 пациенток, плацебо - 4 пациентки) было неравномерным. В подгруппе беременных женщин со сроком беременности более 24 недель уровень перинатальной смертности был сопоставим для обеих групп препаратов (1,7% в группе плацебо, 1,5% - в группе атозибана).

В ходе проведения контролируемых рандомизированных исследований безопасность и эффективность применения атозибана у женщин со сроком беременности менее 24 недель не оценивалась.

Фармакокинетика

У здоровых небеременных женщин, получавших атозибан в виде инфузии (от 10 до 300 мкг/мин в течение 12 ч), устойчивая концентрация в плазме крови увеличивалась пропорционально дозе. Было установлено, что фармакокинетические показатели (объем распределения, клиренс и период полувыведения) не зависят от дозы.

Распределение

В случаях преждевременных родов у женщин, получавших атозибан в виде внутривенной инфузии (300 мкг/мин в течение 6-12 ч), устойчивая концентрация в плазме достигается в течение 1 ч после начала инфузии (в среднем 442 ± 73 нг/мл, в интервале 298-533 нг/мл). После прекращения инфузии концентрация препарата в плазме быстро снижается со значениями начального (t_a) и конечного (t_b) периода полувыведения $0,21 \pm 0,01$ и $1,7 \pm 0,3$ ч, соответственно. Среднее значение клиренса – $41,8 \pm 8,2$ л/ч. Среднее значение объема распределения составляет $18,3 \pm 6,8$ л.

Связь атозибана с белками плазмы у беременных женщин составляет от 46 до 48 %. Неизвестно, имеются ли существенные различия в содержании свободной фракции в организмах матери и плода. Атозибан не проникает в эритроциты. Атозибан проникает через плацентарный барьер. После введения атозибана здоровой беременной женщине со скоростью 300 мкг/мин соотношение концентрации атозибана в организме плода и концентрации атозибана в организме матери равно 0,12.

Метаболизм

В плазме крови и мочи человека идентифицировано 2 метаболита. Соотношение концентрации основного метаболита М1 и концентрации атозибана в плазме крови составило 1,4 и 2,8 на второй час после начала инфузии и после ее прекращения,

соответственно. Неизвестно, накапливается ли М1 в тканях. Основной метаболит М1 приблизительно в 10 раз слабее, чем атозибан, угнетает вызванные окситоцином сокращения матки *in vitro*. Метаболит М1 проникает в грудное молоко (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Ингибирование атозибаном изоформ цитохрома Р450 маловероятно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Выведение

Атозибан определяется в моче в очень малых количествах. Концентрация атозибана в моче в 50 раз меньше концентрации М1. Неизвестно, какая доля атозибана выводится через кишечник.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Фармакокинетика атозибана у пациенток с почечной и печеночной недостаточностью не изучалась.

Показания к применению

Препарат Атозибан показан к применению при угрозе преждевременных родов у беременных при наличии следующих критериев:

- регулярные сокращения матки продолжительностью не менее 30 с и частотой 4 и более в течение 30 минут;
- раскрытие шейки матки от 1 до 3 см (0–3 см для нерожавших женщин) и сглаживание шейки матки более чем на 50 %;
- срок беременности от 24 до 33 полных недель;
- нормальная частота сердечных сокращений у плода.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к атозибану и/или к любому вспомогательному веществу в составе препарата.
- Срок беременности меньше 24 или больше 33 полных недель.
- Преждевременный разрыв околоплодного пузыря при беременности сроком более 30 недель.
- Нарушения сердечного ритма плода.
- Дородовое маточное кровотечение, требующее немедленного родоразрешения.
- Эклампсия и тяжелая преэклампсия, требующая немедленного родоразрешения.
- Внутриматочная смерть плода.
- Подозрение на внутриматочную инфекцию.

- Предлежание плаценты.
- Отслойка плаценты.
- Любые состояния матери и плода, при которых пролонгирование беременности представляет опасность.
- Период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности атозибана у беременных в возрасте до 18 лет)».

С осторожностью

У пациенток с нарушением функции печени; при многоплодной беременности и/или сопутствующем применении других токолитиков.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Атозибан следует применять только в случае диагностированных преждевременных родов в сроке гестации от 24 до 33 полных недель.

Исследования эмбрио- и фетотоксичности не обнаружили токсического действия атозибана.

Исследования влияния атозибана на ранний период эмбриогенеза не проводились.

Период грудного вскармливания

Применение препарата Атозибан в период грудного вскармливания противопоказано.

В случае диагностирования беременности во время грудного вскармливания ребенка, на период применения препарата Атозибан грудное вскармливание следует прекратить в связи с выделением окситоцина, что может способствовать усилению сокращения матки и нейтрализовать эффект токолитической терапии.

Во время клинических исследований влияния атозибана на лактацию не выявлено. Доказано, что небольшое количество атозибана проникает в грудное молоко.

Способ применения и дозы

Терапию препаратом Атозибан должен назначать и проводить квалифицированный врач, имеющий опыт ведения преждевременных родов.

Препарат Атозибан вводят внутривенно, незамедлительно после диагностики преждевременных родов, в 3 последовательных этапа:

- 1) вначале в течение 1 мин болюсно вводится 1 флакон препарата Атозибан,

раствор для внутривенного введения, 6,75 мг/0,9 мл, без разведения (начальная доза 6,75 мг);

2) сразу после этого в течение 3-х ч проводится инфузия препарата Атозибан, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 37,5 мг/5 мл, в высокой дозе (нагрузочная инфузия) 300 мкг/мин;

3) после этого проводится продолжительная (до 45 ч) инфузия препарата Атозибан, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 37,5 мг/5 мл, в низкой дозе 100 мкг/мин.

Общая продолжительность лечения не должна превышать 48 ч. Максимальная доза препарата Атозибан на весь курс лечения не должна превышать 330,75 мг атозибана.

Внутривенное одномоментное введение препарата необходимо осуществлять сразу после постановки диагноза «преждевременные роды». После введения болюсной инъекции следует начинать внутривенную инфузию (готовится из концентрата для приготовления раствора для инфузий, содержащего атозибан 37,5 мг/5 мл). Если сократительная активность матки сохраняется без изменений на фоне терапии препаратом Атозибан, следует рассмотреть вопрос об альтернативном лечении.

В таблице представлено полное описание режима дозирования препарата для болюсного введения и последующей инфузии:

Этап	Режим	Скорость инъекции/инфузии	Доза атозибана
1	Внутривенная болюсная инъекция 0,9 мл в течение 1 мин	Не применимо	6,75 мг
2	Внутривенная нагрузочная инфузия в течение 3-х ч	24 мл/ч (300 мкг/мин)	54 мг
3	Дальнейшая продолжительная инфузия длительностью до 45 ч	8 мл/ч (100 мкг/мин)	До 270 мг

Повторное применение

Если возникает необходимость в повторном применении атозибана, его также следует начинать с болюсного введения раствора для внутривенного введения 6,75 мг/0,9 мл (этап 1), за которым следует инфузионное введение концентрата для приготовления раствора для инфузий 37,5 мг/5 мл (этапы 2 и 3).

Применение препарата в особых клинических группах пациенток

У девочек-подростков в возрасте до 18 лет

Эффективность и безопасность атозибана у беременных в возрасте до 18 лет не

установлены.

У пациенток с почечной недостаточностью

Применение атозибана у пациенток с почечной недостаточностью не изучалось. Коррекция дозы у таких пациенток не требуется, так как через почки выводится очень незначительное количество атозибана.

У пациенток с печеночной недостаточностью

Клинические данные о применении атозибана у пациенток с печеночной недостаточностью отсутствуют. У пациенток с нарушением функции печени атозибан следует применять с осторожностью.

Способ применения препарата

Этап 2 и 3. Приготовление раствора для инфузии

Перед введением раствора флаконы следует осмотреть визуально на предмет наличия нерастворенных частиц и изменения цвета раствора.

Для внутривенной инфузии, которую проводят сразу после введения болюсной дозы, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 37,5 мг/5 мл, разводят в одном из следующих растворов:

- 0,9 % раствор натрия хлорида;
- раствор Рингера;
- 5 % раствор глюкозы.

Из флакона, содержащего 100 мл одного из вышеперечисленных растворов для разведения, отбирают 10 мл. Затем во флакон вводят 10 мл (2 флакона по 5 мл) препарата Атозибан, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 37,5 мг/5 мл, для получения концентрации 75 мг атозибана в 100 мл.

Полученный таким образом раствор должен быть прозрачным, бесцветным и не содержать нерастворенных частиц.

Нагрузочную инфузию проводят путем введения приготовленного раствора со скоростью 24 мл/ч (т.е. 18 мг/ч) в течение 3 ч. Введение препарата следует проводить под надлежащим медицинским контролем в акушерском отделении. Через 3 ч скорость инфузии снижается до 8 мл/ч.

Для продолжения инфузии необходимо приготовить следующие 100 мл раствора методом, описанным выше.

Необходимо пересчитать количество препарата для соблюдения указанной пропорции в случае использования емкости другого объема.

Для того чтобы достичь точного дозирования препарата, необходимо откалибровать скорость введения в приборе для дозированной внутривенной инфузии в каплях в

минуту. Камера для внутривенной микрокапельной инфузии (инфузомат) может обеспечить удобный диапазон скорости инфузии в пределах рекомендованных доз препарата Атозибан.

В случае необходимости одновременного внутривенного введения других лекарственных средств возможно применение разделенной канюли для внутривенного введения или использования другого места введения. Такой способ позволяет применять независимое управление скоростью инфузии в процессе введения.

Срок годности приготовленного раствора для инфузий 24 ч.

Побочное действие

Во время клинических исследований у 48 % беременных, получавших терапию атозибаном, были зарегистрированы нежелательные реакции, как правило, средней тяжести. Наиболее частой нежелательной реакцией была тошнота (в 14 % случаев).

Специфических нежелательных реакций у новорожденных на фоне введения атозибана не выявлено. Нежелательные реакции у новорожденных были сопоставимы с группами плацебо и β -адреномиметиков.

Возможные нежелательные реакции при применении атозибана распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1,000$).

Классификация по системам органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы				Аллергические реакции
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Гипергликемия		
Нарушения психики			Бессонница	
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль Головокружение		
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия		
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипотензия, «Приливы»		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Рвота		

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Зуд Сыпь	
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы				Маточные кровотечения Атония матки
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Реакция в месте введения	Гипертермия	

Постмаркетинговый опыт применения

Респираторные нарушения, такие как одышка и отек легких, особенно при сопутствующем применении других лекарственных препаратов с токолитическим действием, таких как блокаторы «медленных» кальциевых каналов и β -адреномиметики, и/или у женщин с многоплодной беременностью были выявлены в пострегистрационном периоде наблюдения.

Если любые из указанных в инструкции нежелательных реакций усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, **сообщите об этом врачу.**

Передозировка

Описано несколько случаев передозировки. Специфические симптомы и признаки отсутствуют. Специфический антидот атозибана неизвестен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Как показали исследования *in vitro*, атозибан не является субстратом системы цитохрома P450 и не ингибирует метаболизм препаратов ферментами этой системы, поэтому маловероятно участие атозибана в лекарственных взаимодействиях, опосредованных цитохромом P450.

В ходе исследования у здоровых женщин-добровольцев при совместном применении с бетаметазоном и лабеталолом не было отмечено клинически значимых взаимодействий.

Особые указания

В случае применения атозибана при подозрении на преждевременный разрыв околоплодного пузыря преимущества задержки родов следует сопоставить с потенциальным риском развития хориоамнионита.

Опыт применения атозибана у пациенток с нарушением функций печени и почек

отсутствует. Нарушение функции почек не требует изменения дозы, поскольку почкам и выводится очень незначительное количество атозибана. У пациенток с нарушением функции печени атозибан следует применять с осторожностью (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Опыт применения атозибана при многоплодной беременности, а также при сроках беременности от 24 до 27 недель ограничен (из-за небольшого числа беременных, получавших терапию атозибаном). Преимущество применения атозибана в этих подгруппах не установлено.

Возможно повторное применение препарата Атозибан, но не рекомендуется применение более 3-х повторных курсов (из-за ограниченного клинического опыта повторного применения).

В случае внутриутробной задержки развития плода решение о продлении введения или о повторном введении препарата Атозибан зависит от оценки зрелости плода.

В случае отсутствия снижения сократительной активности матки во время введения атозибана следует проводить мониторинг сокращений матки, а также следить за частотой сердечных сокращений плода.

Как антагонист окситоцина атозибан теоретически может способствовать релаксации матки и спровоцировать послеродовое маточное кровотечение. Поэтому следует постоянно проводить оценку степени кровопотери после родов. Во время клинических исследований атозибана нарушений сокращения мышц матки после родов не наблюдалось.

Многоплодная беременность и лекарственные средства с токолитическим действием, такие как блокаторы «медленных» кальциевых каналов и β -адреномиметики, связаны с повышенным риском отека легких. Поэтому атозибан следует применять с осторожностью в случае многоплодной беременности и/или сопутствующего применения других токолитиков (см. раздел «Побочное действие»).

Исследования влияния атозибана на фертильность не проводилось.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Не применимо.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 7,5 мг/мл.

По 5 мл препарата в прозрачном бесцветном флаконе вместимостью 6 мл из стекла типа I, укупоренный бромобутиловой пробкой серого цвета и герметично закрытый крышкой типа «флип-офф».

По 1 флакону в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Для стационаров: по 4 или 10 или 64 флакона по 5 мл вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания» (ЗАО «ОХФК»), Россия

249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, д. 4.

Тел./факс: (484) 399-38-41, (484) 399-38-42;

e-mail: obninsk@mirpharm.ru

Производитель

Все стадии производственного процесса

ООО «Фармидея», Латвия.

Ул. Рупницу, 4, Олайне, Олайнский край, LV-2114, Латвия.

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка/Выпускающий контроль качества*

ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания» (ЗАО «ОХФК»), Россия.

Адрес места производства: Калужская обл., г.о. «Город Обнинск», г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 3а, стр. 3;

Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 107.

Тел./факс: (484) 399-38-41, (484) 399-38-42;

e-mail: obninsk@mirpharm.ru

* указывают в случае упаковки препарата на предприятии ЗАО «ОХФК».

Организация, принимающая претензии от потребителей

ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания» (ЗАО «ОХФК»), Россия

249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, д. 4.

Тел./факс: (484) 399-38-41, (484) 399-38-42;

e-mail: obninsk@mirpharm.ru

Менеджер по регистрации препаратов

ЗАО «ОХФК»



Порох М.Н.

Регистрационный номер: ЛП-003585

Торговое наименование: Атозибан

Международное непатентованное наименование: атозибан

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения

Состав:

действующее вещество: атозибана ацетат в пересчете на атозибан 7,5 мг;

вспомогательные вещества: маннитол 50,0 мг, 1М раствор хлористоводородной кислоты до pH 4,5, вода для инъекций до 1 мл.

Описание: прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: прочие средства, применяемые в гинекологии.

Код АТХ: G02CX01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Атозибан - синтетический пептид ($[Mpa^1, D-Tyr(Et)^2, Thr^4, Orn^8]$ -окситоцин. Связываясь с рецепторами окситоцина человека, атозибан является конкурентным антагонистом человеческого окситоцина. В ходе доклинических исследований было показано, что атозибан, взаимодействуя с рецепторами окситоцина, снижает частоту маточных сокращений и тонус миометрия, что приводит к подавлению сократимости матки. Также атозибан связывается с рецепторами вазопрессина, ингибируя таким образом его действие. При доклинических исследованиях не было выявлено признаков воздействия атозибана на сердечно-сосудистую систему.

В случае развития преждевременных родов у женщины атозибан в рекомендованных дозах подавляет сокращения матки и обеспечивает матке функциональный покой. Расслабление матки после введения атозибана достигается быстро, в течение 10 мин сократительная активность миометрия существенно снижается, поддерживая стабильный функциональный покой матки (≤ 4 сокращений в час) в течение 12 ч.

Клинические исследования

В клиническое исследование фазы III (CAP-001) было включено 742 женщины с преждевременными родами на 23-33 неделе беременности. Пациентки были рандомизированы в 2 группы и получали атозибан или β -адреномиметики (дозу

препарата подбирали методом титрования) для снижения родовой деятельности.

Первичная конечная точка - доля женщин с остановленными преждевременными родами, не требующими дополнительного введения токологических препаратов в течение 7 дней с момента начала лечения.

Вторичная конечная точка - число женщин, у которых были остановлены преждевременные роды в период 48 ч после начала лечения.

Средний срок беременности на момент родов составил $35,6 \pm 3,9$ и $35,3 \pm 4,2$ недели у женщин, применявших атозибан и β -адреномиметики, соответственно ($p=0,37$). Исследование показало, что у 59,6% ($n=201$) и 47,7% ($n=163$) беременных женщин, применявших атозибан и β -адреномиметики ($p=0,0004$), соответственно, был и остановлены преждевременные роды, а также не требовалось введение альтернативных токолитиков. Большая часть негативных результатов применения атозибана была обусловлена плохой переносимостью. Случаи недостаточной эффективности лечения вследствие плохой переносимости препарата ($p=0,0003$) чаще встречались в группе применения атозибана ($n=48$, 14,2%), нежели в группе, получавшей β -адреномиметики ($n=20$, 5,8%).

Данное исследование показало, что вероятность достижения первичной конечной точки (остановка преждевременных родов и отсутствие необходимости введения альтернативных токолитиков в течение 7 дней после начала лечения) сопоставима у пациенток на 24-28 неделях беременности, принимавших атозибан или β -адреномиметики. Также следует отметить, что заключение было сделано на основе данных небольшой выборки ($n=129$ пациентов).

В отношении достижения вторичной конечной точки эффективность применения атозибана была сравнима с применением β -адреномиметиков.

Число поступивших в отделение реанимации новорожденных было сходным (приблизительно 30%), так же, как и длительность пребывания на искусственной вентиляции легких. Средний вес новорожденного составил 2491 ± 813 г в группе применения атозибана и 2461 ± 831 г в группе применения β -адреномиметиков ($p=0,58$). Полученные данные о состоянии здоровья пациенток и новорожденных были сходны в обеих группах. Однако на основе имеющихся данных исключить наличие различий у препаратов нельзя.

Из 361 пациентки, принимавшей атозибан при проведении клинического исследования III фазы, 73 беременные женщины получили 1 повторный курс лечения, 8 женщин - 2 повторных курса, 2 женщины - 3 повторных курса.

При проведении плацебо-контролируемого клинического исследования уровень перинатальной смертности составил 5/295 (1,7%) в группе пациентов,

принимавшей плацебо, и 15/288 (5,2%) в группе, принимавшей атозибан, включая 2 зафиксированных случая смерти детей в возрасте 5 и 8 месяцев. 11 случаев гибели плода в группе применения атозибана были зафиксированы на 20-24 неделе беременности. Отмечено, что распределение субъектов подгруппы 20-24 недели беременности между группами применения препаратов (группа атозибана - 19 пациенток, плацебо - 4 пациентки) было неравномерным. В подгруппе беременных женщин со сроком беременности более 24 недель уровень перинатальной смертности был сопоставим для обеих групп препаратов (1,7% в группе плацебо, 1,5% - в группе атозибана).

В ходе проведения контролируемых рандомизированных исследований безопасность и эффективность применения атозибана у женщин со сроком беременности менее 24 недель не оценивалась.

Фармакокинетика

У здоровых небеременных женщин, получавших атозибан в виде инфузии (от 10 до 300 мкг/мин в течение 12 ч), устойчивая концентрация в плазме крови увеличивалась пропорционально дозе. Было установлено, что фармакокинетические показатели (объем распределения, клиренс и период полувыведения) не зависят от дозы.

Распределение

В случаях преждевременных родов у женщин, получавших атозибан в виде внутривенной инфузии (300 мкг/мин в течение 6-12 ч), устойчивая концентрация в плазме достигается в течение 1 ч после начала инфузии (в среднем 442 ± 73 нг/мл, в интервале 298-533 нг/мл). После прекращения инфузии концентрация препарата в плазме быстро снижается со значениями начального (t_a) и конечного (t_b) периода полувыведения $0,21 \pm 0,01$ и $1,7 \pm 0,3$ ч, соответственно. Среднее значение клиренса – $41,8 \pm 8,2$ л/ч. Среднее значение объема распределения составляет $18,3 \pm 6,8$ л.

Связь атозибана с белками плазмы у беременных женщин составляет от 46 до 48 %. Неизвестно, имеются ли существенные различия в содержании свободной фракции в организмах матери и плода. Атозибан не проникает в эритроциты. Атозибан проникает через плацентарный барьер. После введения атозибана здоровой беременной женщине со скоростью 300 мкг/мин соотношение концентрации атозибана в организме плода и концентрации атозибана в организме матери равно 0,12.

Метаболизм

В плазме крови и мочи человека идентифицировано 2 метаболита. Соотношение концентрации основного метаболита М1 и концентрации атозибана в плазме крови составило 1,4 и 2,8 на второй час после начала инфузии и после ее прекращения,

соответственно. Неизвестно, накапливается ли М1 в тканях. Основной метаболит М1 приблизительно в 10 раз слабее, чем атозибан, угнетает вызванные окситоцином сокращения матки *in vitro*. Метаболит М1 проникает в грудное молоко (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Ингибирование атозибаном изоформ цитохрома Р450 маловероятно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Выведение

Атозибан определяется в моче в очень малых количествах. Концентрация атозибана в моче в 50 раз меньше концентрации М1. Неизвестно, какая доля атозибана выводится через кишечник.

Фармакокинетика в особых группах пациенток

Фармакокинетика атозибана у пациенток с почечной и печеночной недостаточностью не изучалась.

Показания к применению

Препарат Атозибан показан к применению при угрозе преждевременных родов у беременных при наличии следующих критериев:

- регулярные сокращения матки продолжительностью не менее 30 с и частотой 4 и более в течение 30 минут;
- раскрытие шейки матки от 1 до 3 см (0–3 см для нерожавших женщин) и сглаживание шейки матки более чем на 50 %;
- срок беременности от 24 до 33 полных недель;
- нормальная частота сердечных сокращений у плода.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к атозибану и/или к любому вспомогательному веществу в составе препарата.
- Срок беременности меньше 24 или больше 33 полных недель.
- Преждевременный разрыв околоплодного пузыря при беременности сроком более 30 недель.
- Нарушения сердечного ритма плода.
- Дородовое маточное кровотечение, требующее немедленного родоразрешения.
- Эклампсия и тяжелая преэклампсия, требующая немедленного родоразрешения.
- Внутритробная смерть плода.
- Подозрение на внутриматочную инфекцию.

- Предлежание плаценты.
- Отслойка плаценты.
- Любые состояния матери и плода, при которых пролонгирование беременности представляет опасность.
- Период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности атозибана у беременных в возрасте до 18 лет)».

С осторожностью

У пациенток с нарушением функции печени; при многоплодной беременности и/или сопутствующем применении других токолитиков.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Атозибан следует применять только в случае диагностированных преждевременных родов в сроке гестации от 24 до 33 полных недель.

Исследования эмбрио- и фетотоксичности не обнаружили токсического действия атозибана.

Исследования влияния атозибана на ранний период эмбриогенеза не проводились.

Период грудного вскармливания

Применение препарата Атозибан в период грудного вскармливания противопоказано.

В случае диагностирования беременности во время грудного вскармливания ребенка, на период применения препарата Атозибан грудное вскармливание следует прекратить в связи с выделением окситоцина, что может способствовать усилению сокращения матки и нейтрализовать эффект токолитической терапии.

Во время клинических исследований влияния атозибана на лактацию не выявлено. Доказано, что небольшое количество атозибана проникает в грудное молоко.

Способ применения и дозы

Терапию препаратом Атозибан должен назначать и проводить квалифицированный врач, имеющий опыт ведения преждевременных родов.

Препарат Атозибан вводят внутривенно, незамедлительно после диагностики преждевременных родов, в 3 последовательных этапа:

- 1) вначале в течение 1 мин болюсно вводится 1 флакон препарата Атозибан,

раствор для внутривенного введения, 6,75 мг/0,9 мл, без разведения (начальная доза 6,75 мг);

2) сразу после этого в течение 3-х ч проводится инфузия препарата Атозибан, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 37,5 мг/5 мл, в высокой дозе (нагрузочная инфузия) 300 мкг/мин;

3) после этого проводится продолжительная (до 45 ч) инфузия препарата Атозибан, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 37,5 мг/5 мл, в низкой дозе 100 мкг/мин.

Общая продолжительность лечения не должна превышать 48 ч. Максимальная доза препарата Атозибан на весь курс лечения не должна превышать 330,75 мг атозибана.

Внутривенное одномоментное введение препарата необходимо осуществлять сразу после постановки диагноза «преждевременные роды». После введения болюсной инъекции следует начинать внутривенную инфузию (готовится из концентрата для приготовления раствора для инфузий, содержащего атозибан 37,5 мг/5 мл). Если сократительная активность матки сохраняется без изменений на фоне терапии препаратом Атозибан, следует рассмотреть вопрос об альтернативном лечении.

В таблице представлено полное описание режима дозирования препарата для болюсного введения и последующей инфузии:

Этап	Режим	Скорость инъекции/инфузии	Доза атозибана
1	Внутривенная болюсная инъекция 0,9 мл в течение 1 мин	Не применимо	6,75 мг
2	Внутривенная нагрузочная инфузия в течение 3-х ч	24 мл/ч (300 мкг/мин)	54 мг
3	Дальнейшая продолжительная инфузия длительностью до 45 ч	8 мл/ч (100 мкг/мин)	До 270 мг

Повторное применение

Если возникает необходимость в повторном применении атозибана, его также следует начинать с болюсного введения раствора для внутривенного введения 6,75 мг/0,9 мл (этап 1), за которым следует инфузионное введение концентрата для приготовления раствора для инфузий 37,5 мг/5 мл (этапы 2 и 3).

Применение препарата в особых клинических группах пациенток

У девочек-подростков в возрасте до 18 лет

Эффективность и безопасность атозибана у беременных в возрасте до 18 лет не

установлены.

У пациенток с почечной недостаточностью

Применение атозибана у пациенток с почечной недостаточностью не изучалось. Коррекция дозы у таких пациенток не требуется, так как через почки выводится очень незначительное количество атозибана.

У пациенток с печеночной недостаточностью

Клинические данные о применении атозибана у пациенток с печеночной недостаточностью отсутствуют. У пациенток с нарушением функции печени атозибан следует применять с осторожностью.

Способ применения препарата

Этап 1. Внутривенное введение раствора

Перед введением раствора флаконы следует осмотреть визуально на предмет наличия нерастворенных частиц и изменения цвета раствора.

Следует набрать препарат Атозибан, раствор для внутривенного введения, из флакона объемом 0,9 мл (доза атозибана 6,75 мг) и вводить внутривенно медленно в течение 1 минуты, под тщательным наблюдением врача в акушерском отделении. Препарат необходимо ввести сразу же после вскрытия флакона.

Побочное действие

Во время клинических исследований у 48 % беременных, получавших терапию атозибаном, были зарегистрированы нежелательные реакции, как правило, средней тяжести. Наиболее частой нежелательной реакцией была тошнота (в 14 % случаев).

Специфических нежелательных реакций у новорожденных на фоне введения атозибана не выявлено. Нежелательные реакции у новорожденных были сопоставимы с группами плацебо и β -адреномиметиков.

Возможные нежелательные реакции при применении атозибана распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$).

Классификация по системам органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы				Аллергические реакции
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Гипергликемия		
Нарушения психики			Бессонница	

Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль Головокружение		
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия		
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипотензия, «Приливы»		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Рвота		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Зуд Сыпь	
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы				Маточные кровотечения Атония матки
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Реакция в месте введения	Гипертермия	

Постмаркетинговый опыт применения

Респираторные нарушения, такие как одышка и отек легких, особенно при сопутствующем применении других лекарственных препаратов с токолитическим действием, таких как блокаторы «медленных» кальциевых каналов и β -адреномиметики, и/или у женщин с многоплодной беременностью были выявлены в пострегистрационном периоде наблюдения.

Если любые из указанных в инструкции нежелательных реакций усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, **сообщите об этом врачу.**

Передозировка

Описано несколько случаев передозировки. Специфические симптомы и признаки отсутствуют. Специфический антидот атозибана неизвестен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Как показали исследования *in vitro*, атозибан не является субстратом системы цитохрома P450 и не ингибирует метаболизм препаратов ферментами этой системы, поэтому маловероятно участие атозибана в лекарственных взаимодействиях, опосредованных цитохромом P450.

В ходе исследования у здоровых женщин-добровольцев при совместном применении с

бетаметазоном и лабеталолом не было отмечено клинически значимых взаимодействий.

Особые указания

В случае применения атозибана при подозрении на преждевременный разрыв околоплодного пузыря преимущества задержки родов следует сопоставить с потенциальным риском развития хориоамнионита.

Опыт применения атозибана у пациенток с нарушением функций печени и почек отсутствует. Нарушение функции почек не требует изменения дозы, поскольку почкам и выводится очень незначительное количество атозибана. У пациенток с нарушением функции печени атозибан следует применять с осторожностью (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Опыт применения атозибана при многоплодной беременности, а также при сроках беременности от 24 до 27 недель ограничен (из-за небольшого числа беременных, получавших терапию атозибаном). Преимущество применения атозибана в этих подгруппах не установлено.

Возможно повторное применение препарата Атозибан, но не рекомендуется применение более 3-х повторных курсов (из-за ограниченного клинического опыта повторного применения).

В случае внутриутробной задержки развития плода решение о продлении введения или о повторном введении препарата Атозибан зависит от оценки зрелости плода.

В случае отсутствия снижения сократительной активности матки во время введения атозибана следует проводить мониторинг сокращений матки, а также следить за частотой сердечных сокращений плода.

Как антагонист окситоцина атозибан теоретически может способствовать релаксации матки и спровоцировать послеродовое маточное кровотечение. Поэтому следует постоянно проводить оценку степени кровопотери после родов. Во время клинических исследований атозибана нарушений сокращения мышц матки после родов не наблюдалось.

Многоплодная беременность и лекарственные средства с токолитическим действием, такие как блокаторы «медленных» кальциевых каналов и β -адреномиметики, связаны с повышенным риском отека легких. Поэтому атозибан следует применять с осторожностью в случае многоплодной беременности и/или сопутствующего применения других токолитиков (см. раздел «Побочное действие»).

Исследования влияния атозибана на фертильность не проводилось.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Не применимо.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения, 7,5 мг/мл.

По 0,9 мл препарата в прозрачном бесцветном флаконе вместимостью 2 мл из стекла типа I, укупоренный бромобутиловой пробкой серого цвета и герметично закрытый крышкой типа «флип-офф».

По 1 флакону в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Для стационаров: по 9 или 21 или 121 флакону по 0,9 мл вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания» (ЗАО «ОХФК»), Россия

249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, д. 4.

Тел./факс: (484) 399-38-41, (484) 399-38-42;

e-mail: obninsk@mirpharm.ru

Производитель

Все стадии производственного процесса

ООО «Фармидея», Латвия.

Ул. Рупницу, 4, Олайне, Олайнский край, LV-2114, Латвия.

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка/Выпускающий контроль качества*

ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания» (ЗАО «ОХФК»), Россия.

Адрес места производства: Калужская обл., г.о. «Город Обнинск», г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 3а, стр. 3;

Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 107.

Тел./факс: (484) 399-38-41, (484) 399-38-42;

e-mail: obninsk@mirpharm.ru

* указывают в случае упаковки препарата на предприятии ЗАО «ОХФК».

Организация, принимающая претензии от потребителей

ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания» (ЗАО «ОХФК»), Россия

249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, д. 4.

Тел./факс: (484) 399-38-41, (484) 399-38-42;

e-mail: obninsk@mirpharm.ru

Менеджер по регистрации препаратов
ЗАО «ОХФК»



Порох М.Н.