МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-001692- 16.1.17
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Трактоцил

Регистрационный номер: ЛП-001692

Торговое наименование препарата: Трактоцил

Международное непатентованное наименование: атозибан

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав на 1 мл:

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

вспомогательные вещества: маннитол 50 мг, 1 М 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

Препарат Трактоцил содержит 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, угнетая эффект последнего. 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 значительно снижается, поддерживая стабильный функциональный покой матки ($\leq$ 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 токолитических 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±3,9 и 35,3±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, были 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 достигалась 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_{α}) и конечного (t_{β}) периода полувыведения 0,21 ± 0,01 и 1,7 ± 0,3 ч, соответственно. Среднее значение клиренса - 41,8 ± 8,2 л/ч. Среднее значение объема распределения составляет 18,3 ± 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 моче человека идентифицировано 2 метаболита. Соотношение концентрации основного метаболита М1 и концентрации атозибана в плазме крови составляло 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.

Особые группы пациенток

Опыт применения атозибана при лечении пациенток с нарушением функции печени и почек отсутствует.

Нарушение функции почек не требует изменения дозы, поскольку почками выводится очень незначительное количество атозибана.

У пациенток с нарушением функции печени следует применять атозибан с осторожностью (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Показания к применению

Трактоцил применяется при угрозе преждевременных родов у беременных в следующих случаях:

- регулярные сокращения матки продолжительностью не менее 30 секунд и частотой 4 и более раз в течение 30 минут;
- раскрытие шейки матки от 1 до 3 см (0–3 см у 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

- Срок беременности менее 24 или более 33 полных недель;
- Преждевременный разрыв околоплодного пузыря при беременности сроком более 30 недель;
- Аномальная частота сердечных сокращений у плода;
- Маточное кровотечение, требующее немедленных родов;
- Эклампсия и тяжелая преэклампсия, требующая немедленных родов;
- Внутриутробная смерть плода;
- Подозрение на внутриматочную инфекцию;
- Предлежание плаценты;
- Отслоение плаценты;
- Любые состояния матери и плода, при которых сохранение беременности представляет опасность;
- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из компонентов препарата;
- Период грудного вскармливания;
- Детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

Исследования эмбрио- и фетотоксичности не обнаружили токсического действия атозибана.

Исследования влияния атозибана на ранний период эмбриогенеза не проводились.

Период грудного вскармливания

Применение препарата Трактоцил в период грудного вскармливания противопоказано.

Если во время беременности женщина кормит грудью ранее родившегося ребенка, на период применения препарата Трактоцил 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.

Влияние на фертильность

Исследования влияния атозибана на фертильность не проводились.

Способ применения и дозы

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

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

1) вначале в течение 1 мин болюсно вводится 1 флакон по 6,75 мг/0,9 мл раствора для внутривенного введения без разведения (начальная доза 6,75 мг);

2) сразу после этого в течение 3-х ч проводится инфузия препарата Трактоцил, 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 Трактоцил, 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 Трактоцил 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 Трактоцил, 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	24 мл/ч (300 мкг/мин)	54 мг

	инфузия в течение 3-х ч		
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).

Пациенты с нарушением функции печени и/или почек

Данные о применении препарата у пациенток с нарушением функции печени или почек отсутствуют.

Нарушение функции почек не требует изменения дозы, поскольку почками выводится очень незначительное количество атозибана.

У пациенток с нарушением функции печени атозибан следует применять с осторожностью.

Инструкция по приготовлению раствора для инфузии (этап 2 и 3):

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 лактатный;
- 5 % раствор декстрозы (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 Трактоцил, 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 Трактоцил.

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

В ходе клинических исследований описаны возможные нежелательные реакции со стороны организма матери. В общей сложности, у 48% пациенток, получавших лечение атозибаном, в ходе клинических исследований развивались нежелательные реакции. Наблюдаемые нежелательные реакции были, как правило, средней тяжести. Наиболее часто отмечаемой нежелательной реакцией у женщин являлась тошнота (14%).

В ходе клинических исследований не было обнаружено специфических нежелательных реакций атозибана у новорожденных. Нежелательные реакции, которые наблюдались у младенцев, были сравнимы с группами плацебо и β-адреномиметиков.

Частота побочных реакций, указанная ниже, определяется по следующим условиям: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000).

В таблице представлены нежелательные реакции по частоте возникновения, в порядке убывания тяжести.

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		Головная боль		

нервной системы		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	

Пострегистрационный опыт применения

Респираторные случаи, такие как одышка и отек легких, особенно при сопутствующем применении других лекарственных средств с токолитической активностью, таких как блокаторы «медленных» кальциевых каналов и β-адреномиметики, и/или многоплодная беременность, были зарегистрированы в пострегистрационный период.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов 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 при передозировке не известен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Как показали исследования *in vitro*, атозибан не является субстратом системы цитохрома Р450 и не ингибирует метаболизм препаратов ферментами этой системы, поэтому маловероятно участие атозибана в лекарственных взаимодействиях, опосредованных цитохромом Р450.

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 почками 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 пациентов, получавших лечение препаратом Трактоцил). Преимущество применения атозибана в этих подгруппах не установлено.

Возможно повторное применение препарата Трактоцил, 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 Трактоцил 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. Тем не менее, во время клинических исследований нарушений сокращений матки не наблюдалось.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Неприменимо, учитывая показания к применению.

Форма выпуска

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

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

1 флакон в пластиковой ячейковой упаковке помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

На картонную пачку возможно нанесение стикера(ов) для контроля первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре 2-8 °С. Не замораживать. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Производитель готовой лекарственной формы / Фасовщик (первичная упаковка)

Ферринг ГмбХ

Витланд 11, 24109 Киль, Германия.

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)

1. Ферринг Интернешнл Сентер СА, Шемин де ла Вергогнасаз 50, 1162 Сан-Пре, Швейцария, *или*

2. ООО «Изварино Фарма», 142750, г. Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ, стр. 1.

Организация, осуществляющая выпускающий контроль качества

1. Ферринг ГмбХ, Витланд 11, 24109 Киль, Германия, *или*

2. ООО «Изварино Фарма», 142750, г. Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ, стр. 1.

Наименование и адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата на принятие претензий от потребителя

ООО «Ферринг Фармасетикалз»

115054, г. Москва, Космодамианская наб., д.52, стр.4.
Тел.: + 7 (495) 287-0343.
Факс: +7 (495) 287-0342.

Директор по регуляторным вопросам
ООО «Ферринг Фармасетикалз»



Д.Д. Эксузян

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-001692- 161117
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Трактоцил

Регистрационный номер: ЛП-001692

Торговое наименование препарата: Трактоцил

Международное непатентованное наименование: атозибан

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения

Состав на 1 мл:

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

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

Описание: прозрачный бесцветный раствор.

Фармакологическая группа: прочие средства, применяемые в гинекологии.

Код АТХ: G02CX01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Трактоцил содержит 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, угнетая эффект последнего. 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 значительно 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 токолитических 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±3,9 и 35,3±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, были 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 достигалась 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_α) и конечного (t_β) периода полувыведения 0,21±0,01 и 1,7±0,3 ч, соответственно. Среднее значение клиренса - 41,8 ± 8,2 л/ч. Среднее значение объема распределения составляет 18,3 ± 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 моче человека идентифицировано 2 метаболита. Соотношение концентрации основного метаболита М1 и концентрации атозибана в плазме крови составляло 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.

Особые группы пациенток

Опыт применения атозибана при лечении пациенток с нарушением функции печени и почек отсутствует.

Нарушение функции почек не требует изменения дозы, поскольку почками выводится очень незначительное количество атозибана.

У пациенток с нарушением функции печени следует применять атозибан с осторожностью (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Показания к применению

Трактоцил применяется при угрозе преждевременных родов у беременных в следующих случаях:

- регулярные сокращения матки продолжительностью не менее 30 секунд и частотой 4 и более раз в течение 30 минут;
- раскрытие шейки матки от 1 до 3 см (0–3 см у 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

- Срок беременности менее 24 или более 33 полных недель;
- Преждевременный разрыв околоплодного пузыря при беременности сроком более 30 недель;
- Аномальная частота сердечных сокращений у плода;
- Маточное кровотечение, требующее немедленных родов;
- Эклампсия и тяжелая преэклампсия, требующая немедленных родов;
- Внутриутробная смерть плода;
- Подозрение на внутриматочную инфекцию;
- Предлежание плаценты;
- Отслоение плаценты;
- Любые состояния матери и плода, при которых сохранение беременности представляет опасность;
- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из компонентов препарата;
- Период грудного вскармливания;
- Детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

Исследования эмбрио- и фетотоксичности не обнаружили токсического действия атозибана.

Исследования влияния атозибана на ранний период эмбриогенеза не проводились.

Период грудного вскармливания

Применение препарата Трактоцил в период грудного вскармливания противопоказано.

Если во время беременности женщина кормит грудью ранее родившегося ребенка, на период применения препарата Трактоцил 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.

Влияние на фертильность

Исследования влияния атозибана на фертильность не проводились.

Способ применения и дозы

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

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

1) вначале в течение 1 мин болюсно вводится 1 флакон по 6,75 мг/0,9 мл раствора для внутривенного введения без разведения (начальная доза 6,75 мг);

2) сразу после этого в течение 3-х ч проводится инфузия препарата Трактоцил, 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 Трактоцил, 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 Трактоцил 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 Трактоцил, 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	24 мл/ч (300 мкг/мин)	54 мг

	инфузия в течение 3-х ч		
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).

Пациенты с нарушением функции печени и/или почек

Данные о применении препарата у пациенток с нарушением функции печени или почек отсутствуют.

Нарушение функции почек не требует изменения дозы, поскольку почками выводится очень незначительное количество атозибана.

У пациенток с нарушением функции печени атозибан следует применять с осторожностью.

Указания относительно введения препарата (этап I):

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

Приготовление исходного раствора для внутривенного введения:

Набрать из флакона 0,9 мл препарата Трактоцил, раствор для внутривенного введения, и вводить внутривенно медленно в течение 1 мин под тщательным наблюдением врача в акушерском отделении.

Раствор для внутривенного введения необходимо использовать немедленно.

Побочное действие

В ходе клинических исследований описаны возможные нежелательные реакции со стороны организма матери. В общей сложности, у 48% пациенток, получавших лечение атозибаном, в ходе клинических исследований развивались нежелательные реакции. Наблюдаемые нежелательные реакции были, как правило, средней тяжести. Наиболее часто отмечаемой нежелательной реакцией у женщин являлась тошнота (14%).

В ходе клинических исследований не было обнаружено специфических нежелательных реакций атозибана у новорожденных. Нежелательные реакции, которые наблюдались у младенцев, были сравнимы с группами плацебо и β-адреномиметиков.

Частота побочных реакций, указанная ниже, определяется по следующим условиям: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000). В таблице представлены нежелательные реакции по частоте возникновения, в порядке убывания тяжести.

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	

Пострегистрационный опыт применения

Респираторные случаи, такие как одышка и отек легких, особенно при сопутствующем применении других лекарственных средств с токолитической активностью, таких как блокаторы «медленных» кальциевых каналов и β-адреномиметики, и/или многоплодная беременность, были зарегистрированы в пострегистрационный период.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов 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 при передозировке не известен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Как показали исследования *in vitro*, атозибан не является субстратом системы цитохрома Р450 и не ингибирует метаболизм препаратов ферментами этой системы, поэтому маловероятно участие атозибана в лекарственных взаимодействиях, опосредованных цитохромом Р450.

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 почками 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 пациентов, получавших лечение препаратом Трактоцил). Преимущество применения атозибана в этих подгруппах не установлено.

Возможно повторное применение препарата Трактоцил, 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 Трактоцил 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. Тем не менее, во время клинических исследований нарушений сокращений матки не наблюдалось.

Многоплодная беременность и лекарственные средства с токолитическим действием, такие как блокаторы «медленных» кальциевых каналов и β-адреномиметики, связаны с

повышенным риском развития отека легких. Поэтому атозибан следует применять с осторожностью в случае многоплодной беременности и/или сопутствующего применения других токолитиков (см. раздел «Побочное действие»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Неприменимо, учитывая показания к применению.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения 7,5 мг/мл.

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

1 флакон в пластиковой ячейковой упаковке помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

На картонную пачку возможно нанесение стикера(ов) для контроля первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре 2-8 °С. Не замораживать. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности.

После вскрытия флакона раствор должен быть использован немедленно.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Производитель готовой лекарственной формы / Фасовщик (первичная упаковка)

Ферринг ГмбХ

Витланд 11, 24109 Киль, Германия.

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)

1. Ферринг Интернешнл Сентер СА, Шемин де ла Вергогнасаз 50, 1162 Сан-Пре, Швейцария, *или*

2. ООО «Изварино Фарма», 142750, г. Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ, стр. 1.

Организация, осуществляющая выпускающий контроль качества

1. Ферринг ГмбХ, Витланд 11, 24109 Киль, Германия, *или*

2. ООО «Изварино Фарма», 142750, г. Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ, стр. 1.

Наименование и адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата на принятие претензий от потребителя

ООО «Ферринг Фармасетикалз»

115054, г. Москва, Космодамианская наб., д.52, стр.4.

Тел.: + 7 (495) 287-0343.

Факс: +7 (495) 287-0342.

Директор по регуляторным вопросам
ООО «Ферринг Фармасетикалз»



Д.Д. Эксузян