ЛП-N=(004536)-(РГ-RU) от 07.02.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1440
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Анокситон, 7,5 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: атозибан.

1 мл концентрата содержит 7,5 мг атозибана (в виде атозибана ацетата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Анокситон показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет при угрозе преждевременных родов у беременных при наличии следующих критериев:

- 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

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

1) сначала в течение 1 мин болюсно без разведения вводится 1 флакон препарата Анокситон, раствора для внутривенного введения в дозировке 6,75 мг/0,9 мл (начальная доза атозибана 6,75 мг);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1440
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

2) сразу после болюсного введения атозибана в течение 3-х часов проводится инфузия препарата Анокситон, концентрата для приготовления раствора для инфузий, в дозировке 37,5 мг/5 мл, в высокой дозе – 300 мкг/мин (нагрузочная инфузия);

3) далее проводится продолжительная (до 45 ч) инфузия препарата Анокситон, концентрата для приготовления раствора для инфузий, в дозировке 37,5 мг/5 мл, в низкой дозе – 100 мкг/мин.

Общая продолжительность терапии не должна превышать 48 ч. Максимальная доза препарата Анокситон 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 инфузию препарата внутривенно (готовится из концентрата для приготовления раствора для инфузий, содержащего атозибан 37,5 мг/5 мл).

Если сократительная активность матки сохраняется без изменений на фоне введения атозибана, следует рассмотреть вопрос об альтернативном лечении.

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 внутривенная инфузия концентрата для приготовления раствора для инфузий 37,5 мг/5 мл (этапы 2 и 3).

Рекомендуемые дозы

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

Особые группы пациентов

Пациентки с нарушением функции почек

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1440
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Пациентки с нарушением функции печени

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

Дети

Данные по применению атозибана у пациенток до 18 лет отсутствуют.

Способ применения

Внутривенно.

Инструкцию по приготовлению препарата перед применением см. в разделе 6.6.

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 в разделе 6.6.

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 Анокситон.

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.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к атозибану и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Срок беременности менее 24 или более 33 полных недель (см. раздел 4.6);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1440
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- Преждевременный разрыв околоплодного пузыря при беременности сроком более 30 недель;
- Нарушение сердечного ритма плода;
- Дородовое маточное кровотечение, требующее немедленного родоразрешения;
- Эклампсия и тяжелая преэклампсия, требующая немедленного родоразрешения;
- Внутриутробная смерть плода;
- Подозрение на внутриматочную инфекцию;
- Предлежание плаценты;
- Отслойка плаценты;
- Любые состояния матери и плода, при которых пролонгирование беременности представляет опасность;
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);
- Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности атозибана у беременных в возрасте до 18 лет).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

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 4.2 и 5.2).

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

В случае внутриутробной задержки развития плода решение о продолжении или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1440
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

возобновлении инфузии атозибана 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 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 развития отека легких. Поэтому атозибан следует применять с осторожностью в случае многоплодной беременности и/или сопутствующего применения других токолитиков (см. раздел 4.8).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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.

Лактация

Применение препарата Анокситон в период грудного вскармливания противопоказано.

В случае диагностирования беременности во время грудного вскармливания ребенка, на период применения препарата Анокситон грудное вскармливание следует прекратить в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1440
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

Фертильность

Исследования влияния атозибана на фертильность не проводились.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не применимо, учитывая показания к применению.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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).

Табличное резюме нежелательных реакций

Возможные нежелательные реакции при применении атозибана распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Классификация по системам органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы				Аллергические реакции
Нарушения метаболизма и питания		Гипергликемия		
Психические нарушения			Бессонница	
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль, Головокружение		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1440
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Классификация по системам органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия		
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипотензия, «Приливы»		
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	Рвота		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Зуд, Сыпь	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез				Маточные кровотечения, Атония матки
Общие нарушения и реакции в месте введения		Реакция в месте введения	Гипертермия	

Описание отдельных нежелательных реакций

Пострегистрационный опыт применения

Респираторные нарушения, такие как одышка и отек легких, особенно при сопутствующем применении других лекарственных средств 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.

Дети

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1440
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7-800-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Симптомы

Описано несколько случаев передозировки. Специфические симптомы и признаки отсутствуют.

Лечение

Специфический антидот при передозировке неизвестен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: прочие средства, применяемые в гинекологии.

Код АТХ: G02CX01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Препарат Анокситон 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, ингибируя таким образом его действие. При доклинических исследованиях не было выявлено признаков воздействия атозибана на сердечно-сосудистую систему.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1440
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

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.

Биотрансформация

В плазме крови и моче человека идентифицировано 2 метаболита. Соотношение концентрации основного метаболита M1 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 M1 в тканях. Основной метаболит M1 приблизительно в 10 раз слабее, чем атозибан, угнетает вызванные окситоцином сокращения матки *in vitro*. Метаболит M1 проникает в грудное молоко (см. раздел 4.6).

Ингибирование атозибаном изоформ цитохрома P450 маловероятно (см. раздел 4.5).

Элиминация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1440
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Фармакокинетика в особых группах пациенток

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Раствор хлористоводородной кислоты 1 М (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Срок годности приготовленного раствора для инфузий 24 ч.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре 2 - 8 °С. Не замораживать.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл препарата в прозрачном бесцветном флаконе вместимостью 10 мл из стекла типа I, укупоренном бромбутиловой пробкой и герметично закрытом алюминиевым колпачком типа «flip-off».

На флаконы наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1440
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 4 флакона с препаратом по 5 мл вместе инструкцией по применению помещают в пачку с перегородками из картона для потребительской тары (для стационаров). На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 10, 64 флаконов с препаратом по 5 мл вместе с инструкцией по применению помещают в коробку с перегородками из картона для потребительской тары (для стационаров). На коробку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящуюся. Дополнительно на коробку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера. Коробки из картона помещают в групповую упаковку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Инструкция по приготовлению препарата перед применением

Этапы 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;
- 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 Анокситон, 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.

Утилизация

Особые требования отсутствуют.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.01.2024 № 1440
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2

Тел.: +7 (3452) 69-45-10

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Анокситон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org/.