

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

АТОЗИЦЕЛ, 7,5 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: атозибан.

Каждый мл концентрата содержит 7,5 мг атозибана (в виде 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 АТОЗИЦЕЛ показан к применению у беременных 18 лет и старше при угрозе преждевременных родов 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

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

Режим дозирования

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

- 1) сначала в течение 1 мин болюсно без разведения вводится 1 флакон препарата АТОЗИЦЕЛ, раствор для внутривенного введения, в дозировке 6,75 мг/0,9 мл (начальная доза атозибана 6,75 мг);
- 2) сразу после болюсного введения атозибана в течение 3-х часов проводится инфузия препарата АТОЗИЦЕЛ, концентрат 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 часов) инфузия препарата АТОЗИЦЕЛ, концентрат для приготовления раствора для инфузий, в дозировке 37,5 мг/5 мл, в низкой дозе – 100 мкг/мин.

В Таблице 1 представлено полное описание режима дозирования препарата для болюсного введения и последующей инфузии.

Таблица 1. Режим дозирования препарата АТОЗИЦЕЛ для болюсного введения и последующей инфузии

Этап	Режим	Скорость инъекции/инфузии	Доза атозибана
1	Внутривенная болюсная инъекция 0,9 мл в течение 1 минуты	Не применимо	6,75 мг
2	Внутривенная нагрузочная инфузия в течение 3-х часов	24 мл/ч (300 мкг/мин)	54 мг
3	Дальнейшая продолжительная инфузия длительностью до 45 часов	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 внутривенная инфузия концентрата для приготовления раствора для инфузий 37,5 мг/5 мл (этапы 2 и 3).

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

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.

Пациенты 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.

Дети

Безопасность и эффективность препарата АТОЗИЦЕЛ у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат применяется внутривенно.

Общая продолжительность терапии не должна превышать 48 часов. Максимальная доза препарата АТОЗИЦЕЛ 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.

Инструкции по приготовлению лекарственного 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-х часов. Введение препарата следует проводить под

надлежащим медицинским контролем в акушерском отделении. Через 3 часа 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 АТОЗИЦЕЛ.

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.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к атозибану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Срок беременности менее 24 или более 33 полных недель.
- Преждевременный разрыв околоплодного пузыря при беременности сроком более 30 недель.
- Нарушение сердечного ритма плода.
- Дородовое маточное кровотечение, требующее немедленного родоразрешения.
- Эклампсия и тяжелая преэклампсия, требующие 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.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При применении препарата следует соблюдать осторожность у пациенток с нарушением функции печени; при многоплодной беременности и/или сопутствующем применении других токолитиков.

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 АТОЗИЦЕЛ, 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 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 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.

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 беременности.

Исследования эмбрио- и фетотоксичности не обнаружили токсического действия атозибана.

Исследования влияния атозибана на ранний период эмбриогенеза не проводились.

Лактация

Применение препарата АТОЗИЦЕЛ в период грудного вскармливания противопоказано. В случае диагностирования беременности во время грудного вскармливания ребенка, на период применения препарата АТОЗИЦЕЛ 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.

Фертильность

Исследования влияния атозибана на фертильность не проводились.

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

Не применимо.

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-органному классам с указанием частоты их возникновения:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$);

очень редко ($< 1/10\ 000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2. Сводная таблица нежелательных реакций

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				Аллергические реакции
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>		Гипергликемия		
<i>Психические нарушения</i>			Бессонница	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		Головная боль Головокружение		
<i>Нарушения со стороны сердца</i>		Тахикардия		
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		Артериальная гипотензия «Приливы»		

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	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

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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7-800-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Описано несколько случаев передозировки.

Симптомы

Специфические симптомы и признаки отсутствуют.

Лечение

Специфический антидот при передозировке неизвестен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: другие средства, применяемые в гинекологии.

Код АТХ: G02CX01.

Механизм действия

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 минут сократительная активность миометрия значительно снижается, поддерживая стабильный функциональный покой матки (≤ 4 сокращений в час) в течение 12 часов.

Клиническая эффективность и безопасность

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 часов 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, 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

У здоровых небеременных женщин, получавших атозибан в виде инфузии (от 10 до 300 мкг/мин в течение 12 часов), 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 часов), 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 $0,21 \pm 0,01$ 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 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 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 4.6).

Ингибирование атозибаном изоформ цитохрома Р450 маловероятно (см. раздел 4.5).

Элиминация

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 пациентов

Почечная недостаточность

Опыт применения атозибана при лечении пациенток с нарушением функции почек отсутствует. Нарушение функции почек не требует изменения дозы, поскольку почками выводится очень незначительное количество атозибана (см. разделы 4.2 и 4.4).

Печеночная недостаточность

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

У пациенток с нарушением функции печени следует применять атозибан с осторожностью (см. разделы 4.2 и 4.4).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

1 М раствор хлористоводородной кислоты (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 8 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке).

6.5. Характер и содержание упаковки

По 5 мл препарата помещают во флакон бесцветного нейтрального стекла или бесцветного стекла I гидролитического класса, укупоренный пробкой для инъекционных флаконов из бромбутилового каучука и обкатанный алюминиево-пластиковым колпачком. На каждый

флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

1 флакон с препаратом в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной или пленки из полиэтилентерефталата и листок-вкладыш помещают в картонную пачку.

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

Инструкция по приготовлению препарата перед применением

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 АТОЗИЦЕЛ, 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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Фарм-Синтез»

Юридический адрес: 249010, Калужская обл., район Боровский, г. Боровск, ул. Московская, д. 30

Тел.: +7 (4842) 92-24-10

Адрес электронной почты: info@pharm-sintez.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фарм-Синтез»

Юридический адрес: 249010, Калужская обл., район Боровский, г. Боровск, ул. Московская, д. 30

Тел.: +7 (4842) 92-24-10

Адрес электронной почты: info@pharm-sintez.ru; npr@pharm-sintez.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата АТОЗИЦЕЛ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).