

Склад

действующее вещество: atosiban acetate;

1 флакон (5 мл концентрата для раствора для инфузий) содержит 37,5 мг атосибана (в виде ацетата);

другие составляющие: маннит (Е 421), 1 М раствор хлористоводородной кислоты, вода для инъекций.

Лікарська форма

Концентрат для раствора для инфузий.

Основные физико-химические свойства: прозрачный, бесцветный раствор, практически свободный от видимых частиц.

Фармакотерапевтична група

Другие средства, применяемые в гинекологии.

Код АТХ G02C X01.

Фармакодинаміка

Препарат Миросибан содержит атосибан, синтетический пептид ([Мра 1 ,D-тирозин(Et) 2 ,треонин 4 ,орнитин 8]-окситоцин), являющийся конкурентным антагонистом человеческого окситоцина на уровне рецепторов. Понятно, что атосибан, связываясь с сенсорами окситоцина, снижает частоту сокращений матки и тонус миометрия, приводя к угнетению сокращения матки. Также атосибан связывается с рецепторами вазопрессина, подавляя его эффект. У животных атосибан не влиял на сердечно-сосудистую систему.

При развитии преждевременных родов у человека атосибан в рекомендованных дозах угнетает сокращение матки и обеспечивает матке функциональный покой. Расслабление матки начинается сразу после введения атосибана. В течение 10 минут сократительная активность матки существенно снижается, стабильное функциональное спокойствие матки (≤ 4 сокращений/час) поддерживается в течение 12 часов.

Фармакокінетика

У здоровых небеременных женщин, получавших атосибан в виде инфузии (от 10 до 300 мкг/мин в течение 12 ч), равновесная концентрация в плазме крови увеличивалась пропорционально дозе. Клиренс препарата, объем распределения и период полувыведения не зависели от дозы.

У женщин, получавших атосибан в виде инфузии (300 мкг/мин в течение 6–12 ч) по поводу преждевременных родов, равновесная концентрация в плазме крови достигалась в течение 1 ч после начала инфузии (в среднем 442 ± 73 нг/мл, в диапазоне от 298 до 533 нг/мл).

После завершения инфузии концентрация препарата в плазме крови быстро снижалась со значениями начального (t_α) и конечного (t_β) времени полувыведения $0,21 \pm 0,01$ и $1,7 \pm 0,3$ часа соответственно. Среднее значение клиренса составляло $41,8 \pm 8,2$ л/час. Средний объем распределения составлял $18,3 \pm 6,8$ л.

Связывание атосибана с белками плазмы крови у беременных составляет от 46% до 48%. Неизвестно, отличается ли существенно свободная фракция в материнском и фетальном компартментах. Атосибан не проникает в эритроциты.

Атосибан проникает через плаценту. После инфузии 300 мкг/мин здоровой беременной женщине соотношение концентрации атосибана в организме плода/матери составляло 0,12.

В плазме крови и моче человека идентифицировано 2 метаболита. Соотношение концентрации главного метаболита М1 (дез-(орнитин 8, глицин-NH 2 9)-[Мра 1, D-тирозин(Et) 2, треонин 4]-окситоцин) и концентрации атосибана в плазме крови составляло 1,4 и 2, 8 на втором часу инфузии и после ее прекращения соответственно. Неизвестно, накапливается ли М1 в тканях. Атосибан определяется в моче только в небольшом количестве, его концентрация в моче примерно в 50 раз меньше концентрации М1. Неизвестно, какая часть атосибана выводится с калом. Основной метаболит М1 ингибирует вызванные окситоцином сокращения матки *in vitro* примерно в 10 раз слабее атосибана. Метаболит М1 проникает в грудное молоко.

Опыта лечения атосибаном у пациентов с нарушением функции печени или почек нет. Нарушение функции почек не требует коррекции дозировки, поскольку с мочой выделяется незначительное количество атосибана. Пациентам с нарушением функции печени следует с осторожностью применять атосибан.

Маловероятно, что атосибан ингибирует изоформы печеночного цитохрома Р450 у человека.

Показания

Препарат Миросибан применять для предотвращения преждевременных родов у беременных при всех нижеперечисленных условиях:

- регулярных маточных сокращений продолжительностью не менее 30 с и частотой 4 раз в течение 30 минут;
- раскрытие шейки матки от 1 до 3 см (0 – 3 см для женщин, рожаящих впервые) и сглаживание шейки матки $\geq 50\%$;
- в возрасте от 18 лет;
- срока беременности от 24 до 33 полных недель;
- нормальной частоты сердечных сокращений у плода.

Противопоказания

Миросибан не следует применять в следующих случаях:

- срок беременности менее 24 или более 33 полных недель;
- преждевременный разрыв околоплодного пузыря при беременности более 30 недель;
- нарушение частоты сердцебиения плода;
- дородовое маточное кровотечение, требующее немедленных родов;
- эклампсия и тяжелая преэклампсия, требующая немедленных родов;
- внутриутробная смерть плода;
- внутриутробная ретардация роста и аномальная частота сердечных сокращений (ЧСС) плода;
- подозрение на внутриматочную инфекцию;
- предлежание плаценты;
- отслоение плаценты;
- любые другие состояния, касающиеся как матери, так и плода, при которых сохранение беременности представляет опасность;
- гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Как показали исследования *in vitro*, атосибан не является субстратом системы цитохрома P450 и не тормозит утилизацию препаратов ферментами этой системы, поэтому вовлечение атосибана в лекарственные взаимодействия, опосредованные цитохромом P450, маловероятно.

Были проведены исследования взаимодействия с лабеталолом и бетаметазоном с участием здоровых добровольцев женского пола. Клинически значимого

взаимодействия между атосибаном и бетаметазоном или лабеталолом отмечено не было.

Другие исследования лекарственных взаимодействий с антибиотиками, алкалоидами спорыньи и антигипертензивными препаратами не проводились.

Особливості застосування

В случае применения атосибана пациенткам, у которых возможен преждевременный разрыв околоплодного пузыря, преимущества задержки родов должны превышать потенциальный риск хориоамнионита.

Атосибан не применяют при аномальном прикреплении плаценты.

Опыт лечения атосибаном у пациентов с нарушением функции печени или почек отсутствует. Нарушение функции почек не требует коррекции дозировки, поскольку с мочой выделяется незначительное количество атосибана. Пациентам с нарушением функции печени следует с осторожностью применять атосибан.

Опыт применения атосибана при многоплодной или сроках беременности от 24 до 27 недель ограничен, что связано с небольшим количеством пролеченных пациентов. Поэтому преимущества применения атосибана этой подгруппе пациентов не определены.

Возможно повторное применение Миросибана, но не более 3 раз (из-за ограниченности клинического опыта).

Химическая и физическая стабильность после вскрытия упаковки была продемонстрирована в течение 24 часов при температуре 25 °С.

С микробиологической точки зрения, препарат следует использовать немедленно. Если препарат не использовать сразу, ответственность за продолжительность и условия его хранения несет пользователь, и обычно срок хранения не должен превышать 24 часа при температуре от 2 до 8 °С, если восстановление раствора не происходило в контролируемых и валидированных асептических условиях.

При внутриутробной задержке роста решение о продолжении введения или повторном применении препарата Миросибан зависит от оценки зрелости плода.

При продолжительной мышечной активности матки при введении атосибана следует проводить мониторинг сокращений матки и частоты сердечных сокращений плода.

Как антагонист окситоцина, атосибан теоретически может усилить релаксацию матки и вызвать послеродовое маточное кровотечение, поэтому следует контролировать кровопотерю после родов. Однако во время клинических исследований недостаточное сокращение матки в послеродовом периоде не наблюдалось.

Многоплодная беременность и применение лекарственных средств с токолитическим действием, таких как блокаторы кальциевых каналов и бета-миметики, как известно, связаны с повышенным риском отека легких. Поэтому атосибан следует применять с осторожностью при многоплодной беременности и одновременном применении других лекарственных средств с токолитическим действием.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Влияние на способность управлять автотранспортом и работать со сложными механизмами не оценивалось из-за несоответствия клинической ситуации.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Беременность

Атосибан следует применять только при диагностированных преждевременных родах в срок беременности от 24 до 33 полных недель.

Кормление грудью

Если в период беременности женщина кормит грудью ранее рожденного ребенка, на период лечения препаратом Миросибан кормление грудью следует прекратить, поскольку при кормлении грудью выделяется окситоцин, что может увеличивать сократительную способность матки и противодействовать эффекту токолитической терапии.

В ходе клинических исследований атосибана не наблюдалось влияния на лактацию. Было отмечено, что небольшое количество атосибана проникают из плазмы в грудное молоко женщины.

Репродуктивная функция

Исследования эмбриофетальной токсичности не выявили токсического действия атосибана. Исследование фертильности и раннего периода эмбриогенеза не проводилось.

Спосіб застосування та дози

Лечение препаратом Миросибан должен назначать и проводить врач, имеющий опыт ведения преждевременных родов.

Препарат Миросибан вводить внутривенно в три последовательных этапа:

- вводить начальную болюсную дозу (6,75 мг) препарата Миросибан, раствор для инъекций, 6,75 мг/0,9 мл;
- сразу после этого проводить длительную инфузию препарата Миросибан, концентрат для раствора для инфузий, 37,5 мг/5 мл, в высокой дозе (погрузочная инфузия, 300 мкг/мин) в течение 3 часов;
- после этого проводить инфузию более низкими дозами Миросибана, концентрат для раствора для инфузий 37,5 мг/5 мл (следующая инфузия, 100 мкг/мин) в течение до 45 часов.

Продолжительность лечения не должна превышать 48 часов. Общая доза в течение всего курса терапии препаратом Миросибан не должна превышать 330,75 мг атосибана.

После диагностики преждевременных родов следует как можно скорее начать внутривенную терапию с помощью начальной болюсной инъекции препаратом Миросибан, раствор для инъекций (см. инструкцию по медицинскому применению лекарственного средства Миросибан, раствор для инъекций, 6,75 мг/0,9 мл). После болюсной инъекции следует начинать инфузию. Если сократительная активность матки не исчезает при лечении препаратом Миросибан, следует рассмотреть альтернативное лечение.

В следующей таблице приведена полная информация о дозировке препарата для болюсного введения и последующей инфузии:

Этап	Режим	Скорость инфузии	Доза атосибана
1	Внутривенная болюсная инъекция	0,9 мл в течение 1 минуты	6,75 мг
2	Внутривенная погрузочная инфузия в течение 3 часов	24 мл/час (300 мкг/мин)	54 мг (18 мг/час)

3	Последующая инфузия продолжительностью до 45 часов	8 мл/час (100 мкг/мин)	до 270 мг (6 мг/ч)
---	--	---------------------------	-----------------------

Повторное применение

В случае необходимости повторного применения атосибана его следует начинать с болюсного введения препарата Миросибан, раствор для инъекций, 6,75 мг/0,9 мл, после чего проводить инфузию препарата Миросибан, концентрат для раствора для инфузий, 37,5 мг/ 5мл. Повторное лечение можно начинать в любое время после первого лечения, его можно повторять до 3-х раз (см. раздел «Особенности применения»).

Пациенты с нарушением функции почек или печени

Опыта лечения атосибаном у пациентов с нарушением функции печени или почек нет. Нарушение функции почек не требует коррекции дозировки, поскольку с мочой выделяется незначительное количество атосибана.

Пациентам с нарушением функции печени следует с осторожностью применять атосибан.

Приготовление раствора для внутривенного введения

Перед применением препарата флакон следует осмотреть визуально на наличие твердых частиц и изменения окраски раствора.

После открытия флакона с концентратом разбавления следует производить немедленно. Разбавленный раствор для внутривенного введения следует использовать в течение 24 часов после приготовления.

Для внутривенной инфузии, которую проводить сразу после введения болюсной дозы, концентрат для раствора для инфузий Миросибан 37,5 мг/5 мл следует растворить в одной из нижеперечисленных жидкостей:

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

Из емкости для инфузий 100 мл следует взять 10 мл соответствующего раствора и вылить его. Добавить в раствор 10 мл концентрата для раствора для инфузий Миросибан 37,5 мг/5 мл (2 флакона по 5 мл) для того, чтобы получить

концентрацию 75 мг атосибана в 100 мл.

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

Погрузочную инфузию проводить путем введения приготовленного раствора со скоростью 24 мл/ч (т.е. 18 мг/ч) в течение 3 часов под надлежащим медицинским контролем в акушерском отделении. Через 3 часа темп инфузии снижается до 8 мл/ч.

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

Необходимо перечислить количество препарата для соблюдения указанной пропорции при использовании емкости другого объема.

Для достижения точной дозировки препарата необходимо откалибровать скорость введения в приборе для дозированной внутривенной инфузии в каплях/минуту. Камера для внутривенной микрокапельной инфузии может обеспечить удобный диапазон скоростей инфузии в пределах рекомендуемых доз Миросибана.

Діти

Безопасность и эффективность применения Миросибана беременным женщинам до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют, поэтому препарат не следует использовать детям.

Передозування

Описаны несколько случаев передозировки, которые проходили без специфических признаков и симптомов. Специфический антидот в случае передозировки неизвестен.

Побічні реакції

Обычно наблюдались побочные реакции лёгкой степени. Чашей побочной реакцией, о которой сообщали у матерей, была тошнота.

Специфических побочных реакций у младенцев при применении атосибана во время клинических исследований не было выявлено. Побочные реакции, которые наблюдались у младенцев, находились в пределах нормальных вариаций и сравнимы по частоте с группой применения плацебо и бета-миметиков.

Частота побочных реакций, указанных ниже, определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$). В каждой группе по частоте побочные реакции указаны в порядке убывания их проявлений.

Классы систем органов согласно MedDRA (Медицинский словарь нормативно-правовой деятельности)	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Со стороны иммунной системы				аллергическая реакция
Со стороны обмена веществ и метаболизма		гипергликемия		
Со стороны психики			бессонница	
Со стороны нервной системы		головная боль, головокружение		
Со стороны сердечно-сосудистой системы		тахикардия, артериальная гипотензия, приливы		
Со стороны пищеварительного тракта	тошнота	рвота		
Со стороны кожи и подкожной клетчатки			зуд, сыпь	

Со стороны половых органов				маточные кровотечения, атония матки
Общие нарушения и осложнения в месте введения		реакция в месте введения	гипертермия	

Данные постмаркетингового наблюдения

В постмаркетинговый период применение атосибана сообщали о респираторных явлениях, таких как одышка и отек легких, особенно в сочетании с сопутствующим применением других лекарственных средств с токолитической активностью, таких как антагонисты кальция и бета-миметики и/или у женщин с многоплодной беременностью.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства важно. Это позволяет продолжать контроль за

соотношением польза/риск лекарственного средства. Медицинским работникам следует сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

Термін придатності

3 года.

Умови зберігання

Хранить при температуре от 2 до 8°C в оригинальной упаковке для защиты от света. Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость

Учитывая отсутствие исследований по совместимости, этот препарат не следует смешивать с какими-либо другими препаратами, кроме указанных в разделе «Способ применения и дозы».

Упаковка

По 5 мл концентрата для раствора для инфузий во флаконе; по 1 флакону в картонной коробке.

Категорія відпуску

По рецепту.

Виробник

ООО "Фармидея".

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

ул. Рупницу 4, Олайне, район Олайне, LV-2114, Латвия.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).