ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МИРОСИБАН

(MIROSIBAN)

Склад:

діюча речовина: atosiban acetate;

1 флакон (0,9 мл розчину для ін’єкцій) містить 6,75 мг атосибану (у вигляді ацетату);

допоміжні речовини: маніт (Е 421), 1 М розчин хлористоводневої кислоти, вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний розчин, практично вільний від видимих часток.

Фармакотерапевтична група. Інші засоби, що застосовують у гінекології.

Код АТХ G02C X01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лікарський засіб Миросибан містить атосибан, синтетичний пептид ([Mpa^{1},D-тирозин(Et)^{2},треонін^{4},орнітин^{8}]-окситоцин), який є конкурентним антагоністом людського окситоцину на рівні рецепторів. Відомо, що атосибан, зв’язуючись з рецепторами окситоцину, знижує частоту скорочень матки і тонус міометрія, призводячи до пригнічення скорочення матки. Також атосибан зв’язується з рецепторами вазопресину, пригнічуючи його ефект. У тварин атосибан не впливав на серцево-судинну систему.

У разі розвитку передчасних пологів у людини атосибан у рекомендованих дозах пригнічує скорочення матки і забезпечує матці функціональний спокій. Розслаблення матки розпочинається майже одразу після введення атосибану. Протягом 10 хвилин скорочувальна активність матки істотно знижується, стабільний функціональний спокій матки (≤ 4 скорочень/год) підтримується протягом 12 годин.

Фармакокінетика.

У здорових невагітних жінок, які отримували атосибан у вигляді інфузії (від 10 до 300 мкг/хв протягом 12 годин), рівноважна концентрація у плазмі крові збільшувалася пропорційно до дози. Кліренс препарату, об’єм розподілу і період напіввиведення не залежали від дози.

У жінок, які отримували атосибан у вигляді інфузії (300 мкг/хв протягом 6–12 годин) з приводу передчасних пологів, рівноважна концентрація у плазмі крові досягалася протягом 1 години після початку інфузії (в середньому 442 ± 73 нг/мл, у діапазоні від 298 до 533 нг/мл).

Після завершення інфузії концентрація препарату у плазмі крові швидко знижувалася зі значеннями початкового (t_{α}) і кінцевого (t_{β}) часу напіввиведення 0,21 ± 0,01 і 1,7 ± 0,3 години відповідно. Середнє значення кліренсу становило 41,8 ± 8,2 л/год. Середній об’єм розподілу становив 18,3 ± 6,8 л.

Зв’язування атосибану з білками плазми у вагітних жінок становить від 46 % до 48 %. Невідомо, чи відрізняється істотно вільна фракція у материнському і фетальному компартментах. Атосибан не проникає в еритроцити.

Атосибан проникає крізь плаценту. Після інфузії 300 мкг/хв здоровій вагітній жінці співвідношення концентрації атосибану в організмі плода/матері становило 0,12.

У плазмі крові і сечі людини ідентифіковано 2 метаболіти. Співвідношення концентрації головного метаболіту М1 (дез-(орнітин^{8}, гліцин-$NH_2{}^{9}$)-[Mpa^{1}, D-тирозин(Et)^{2}, треонін^{4}]-окситоцин) і концентрації атосибану у плазмі крові становило 1,4 і 2,8 на другій годині інфузії і після її припинення відповідно. Невідомо, чи накопичується М1 у тканинах. Атосибан визначається у сечі лише у невеликій кількості, його концентрація у сечі приблизно у 50 разів менша за концентрацію М1. Невідомо, яка частка атосибану виводиться з калом. Основний метаболіт М1 пригнічує спричинені окситоцином скорочення матки *in vitro* приблизно у 10 разів слабше, ніж атосибан. Метаболіт М1 проникає у грудне молоко.

Досвіду лікування атосибаном пацієнтів з порушенням функції печінки або нирок немає. Порушення функції нирок не вимагає корекції дозування, оскільки із сечею виділяється лише незначна кількість атосибану. Пацієнтам з порушенням функції печінки слід з обережністю застосовувати атосибан.

Малоймовірно, що атосибан пригнічує ізоформи печінкового цитохрому Р450 у людини.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб Миросибан застосовувати для запобігання передчасним пологам у вагітних у разі наявності усіх нижчезазначених умов:

- регулярних маткових скорочень тривалістю не менше 30 с і частотою ≥ 4 разів протягом 30 хвилин;

- розкриття шийки матки від 1 до 3 см (0–3 см для жінок, які народжують уперше) і згладжування шийки матки ≥ 50 %;
- вік пацієнтки понад 18 років;
- термін вагітності від 24 до 33 повних тижнів;
- нормальна частота серцевих скорочень у плода.

Протипоказання.

Миросибан не слід застосовувати у таких випадках:

- термін вагітності менше 24 або більше 33 повних тижнів;

- передчасний розрив навколоплідного міхура при вагітності більше 30 тижнів;

- порушення частоти серцебиття плода;

- допологовa маткова кровотеча, що вимагає негайних пологів;

- еклампсія і тяжка прееклампсія, що вимагає негайних пологів;

- внутрішньоутробна смерть плода;

- внутрішньоутробна ретардація росту та аномальна частота серцевих скорочень (ЧСС) плода;

- підозра на внутрішньоматкову інфекцію;

- передлежання плаценти;

- відшарування плаценти;

- будь-які інші стани, що стосуються як матері, так і плода, при яких збереження вагітності становить небезпеку;

- гіперчутливість до діючої речовини або допоміжних речовин в анамнезі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Як показали дослідження *in vitro*, атосибан не є субстратом системи цитохрому Р450 і не гальмує утилізацію препаратів ферментами цієї системи, тому залучення атосибану в лікарські взаємодії, опосередковані цитохромом Р450, малоймовірне.

За участю здорових добровольців жіночої статі було проведено дослідження взаємодії з лабеталолом і бетаметазоном. Клінічно значущої взаємодії між атосибаном і бетаметазоном або лабеталолом відзначено не було.

Інші дослідження лікарських взаємодій з антибіотиками, алкалоїдами ріжків та антигіпертензивними препаратами не проводилися.

Особливості застосування.

У разі застосування атосибану пацієнткам, у яких можливий передчасний розрив навколоплідного міхура, переваги затримки пологів повинні перевищувати потенційний ризик розвитку хоріоамніоніту.

Атосибан не застосовують у разі аномального прикріплення плаценти.

Досвід лікування атосибаном пацієнтів з порушенням функції печінки або нирок відсутній. Порушення функції нирок не вимагає корекції дозування, оскільки із сечею виділяється лише незначна кількість атосибану. Пацієнтам з порушенням функції печінки слід з обережністю застосовувати атосибан.

Досвід застосування атосибану при багатоплідній вагітності або термінах вагітності від 24 до 27 тижнів обмежений у зв'язку з тим, що незначна кількість пацієнток пройшла лікування препаратом. Отже користь атосибану для цих груп не встановлено.

Можливе повторне застосування лікарського засобу Миросибан, але не більше 3 разів (через обмеженість клінічного досвіду).

У разі внутрішньоутробної затримки розвитку рішення щодо продовження введення або повторного застосування лікарського засобу Миросибан залежить від оцінки зрілості плода.

При тривалій м'язовій активності матки під час введення атосибану слід проводити моніторинг скорочень матки і частоти серцевих скорочень плода.

Як антагоніст окситоцину, атосибан теоретично може посилити релаксацію матки і спричинити післяпологову маткову кровотечу, тому слід контролювати крововтрату після пологів. Однак у ході клінічних досліджень інадекватні післяпологові скорочення матки не спостерігалися.

Багатоплідну вагітність та застосування лікарських засобів з токолітичною дією, таких як блокатори кальцієвих каналів і бета-міметики, пов'язують із підвищеним ризиком набряку легенів. Тому атосибан слід застосовувати з обережністю при багатоплідній вагітності та/або одночасному застосуванні інших лікарських засобів з токолітичною дією.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Атосибан слід застосовувати лише у разі діагностованих передчасних пологів у термін вагітності від 24 до 33 повних тижнів.

Годування груддю

Якщо у період вагітності жінка годує груддю раніше народжену дитину, на період лікування препаратом Миросибан грудне вигодовування слід припинити, оскільки під час годування груддю виділяється окситоцин, що може збільшувати скоротливу здатність матки і протидіяти ефекту токолітичної терапії.

Під час клінічних досліджень атосибану не спостерігалося впливу на лактацію. Було відзначено, що невеликі кількості атосибану проникають із плазми у грудне молоко

жінки.

Репродуктивна функція

Дослідження ембріофетальної токсичності не виявили токсичної дії атосибану. Дослідження фертильності та раннього періоду ембріогенезу не проводили.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Вплив на здатність керувати автотранспортом і працювати зі складними механізмами не оцінювався через невідповідність клінічної ситуації.

Спосіб застосування та дози.

Лікування препаратом Миросибан повинен призначати і проводити лікар, який має досвід ведення передчасних пологів.

Миросибан вводити внутрішньовенно у три послідовні етапи:

· вводити початкову *болюсну* дозу (6,75 мг) лікарського засобу Миросибан, розчин для ін'єкцій, 6,75 мг / 0,9 мл;

· одразу після цього проводити тривалу інфузію лікарського засобу Миросибан, концентрат для розчину для інфузій, 37,5 мг / 5 мл, у високій дозі (навантажувальна інфузія, 300 мкг/хв) протягом 3 годин;

· після цього проводити інфузію більш низькими дозами лікарського засобу Миросибан, концентрат для розчину для інфузій 37,5 мг / 5 мл (наступна інфузія, 100 мкг/хв) протягом до 45 годин.

Тривалість лікування не повинна перевищувати 48 годин. Загальна доза протягом всього курсу терапії лікарським засобом Миросибан не повинна перевищувати 330,75 мг атосибану.

Після діагностування передчасних пологів слід якомога швидше розпочати внутрішньовенну терапію за допомогою початкової *болюсної* ін'єкції. Після *болюсної* ін'єкції слід розпочинати інфузію (див. інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Миросибан, концентрат для розчину для інфузії, 37,5 мг / 5 мл). Якщо скорочувальна активність матки не зникає під час лікування препаратом Миросибан, слід розглянути альтернативне лікування.

У таблиці нижче наведено повну інформацію щодо дозування препарату для *болюсного* введення і подальшої інфузії:

Етап	Режим	Швидкість інфузії	Доза атосибану
1	Внутрішньовенна *болюсна* ін'єкція 0,9 мл	протягом 1 хвилини	6,75 мг
2	Внутрішньовенна навантажувальна інфузія протягом 3 годин	24 мл/год (300 мкг/хв)	54 мг (18 мг/год)

3	Подальша інфузія тривалістю до 45 годин	8 мл/год (100 мкг/хв)	до 270 мг (6 мг/год)

Повторне застосування

У разі необхідності повторного застосування атосибану, його також слід розпочинати з *болюсного* введення лікарського засобу Миросибан, розчин для ін'єкцій, 6,75 мг / 0,9 мл, після чого проводити інфузію лікарського засобу Миросибан, концентрат для розчину для інфузій, 37,5 мг / 5 мл.

Пацієнти з порушенням функції нирок або печінки

Досвіду лікування атосибаном пацієнтів з порушенням функції печінки або нирок немає. Порушення функції нирок не вимагає корекції дозування, оскільки із сечею виділяється лише незначна кількість атосибану. Пацієнтам з порушенням функції печінки слід з обережністю застосовувати атосибан.

Вказівки щодо введення

Перед застосуванням лікарського засобу флакони слід оглянути візуально на наявність твердих частинок і зміни забарвлення розчину.

Приготування розчину для початкової внутрішньовенної ін'єкції: набрати 0,9 мл розчину із 0,9 мл флакона з маркуванням «Миросибан, розчин для ін'єкцій, 6,75 мг / 0,9 мл» і повільно ввести його внутрішньовенно болюсно протягом 1 хвилини під ретельним наглядом лікаря в акушерському відділенні. Лікарський засіб Миросибан, розчин для ін'єкції, 6,75 мг / 0,9 мл слід використати негайно.

Діти.

Не застосовувати дітям, оскільки безпека та ефективність застосування лікарського засобу Миросибан вагітним віком до 18 років не встановлені. Дані відсутні.

Передозування.

Описано декілька випадків передозування, яке проходило без специфічних симптомів та ознак. Специфічний антидот у разі передозування невідомий.

Побічні реакції.

У ході клінічних досліджень було описано можливі побічні реакції з боку організму матері. В цілому в 48 % пацієнток, що проходили лікування атосибаном у ході клінічних досліджень, з'являлися побічні реакції. Небажані реакції, що спостерігались, загалом були легкого ступеня тяжкості. Найчастіше повідомлялось про нудоту (14 %).

Клінічні дослідження не виявили жодних особливих побічних реакцій на атосибан у новонароджених. Побічні реакції у немовлят були в межах норми і були порівнянними з результатами досліджень у групах, що приймали плацебо і бета-міметики.

Нижче наведено побічні реакції, які розподілено за частотою таким чином: дуже часто (≥ 1/10); часто (від ≥ 1/100 до <1/10); нечасто (від ≥ 1/1000 до <1/100); рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000). У кожній групі за частотою побічні реакції зазначені у порядку зменшення їх проявів.

Системи органів відповідно до MedDRA (Медичний словник для регуляторної діяльності)	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко
З боку імунної системи				алергічна реакція
З боку обміну речовин та метаболізму		гіперглікемія		
З боку психіки			безсоння	
З боку нервової системи		головний біль, запаморочення		
З боку серцево-судинної системи		тахікардія, артеріальна гіпотензія, припливи		
З боку травного тракту	нудота	блювання		
З боку шкіри і підшкірної клітковини			свербіж, висипання	
З боку статевих органів				маткові кровотечі, атонія матки
Загальні порушення та ускладнення у місці введення		реакція у місці введення	гіпертермія	

Дані постмаркетингового спостереження

У постмаркетинговий період застосування атосибану повідомляли про респіраторні явища, такі як задишка і набряк легень, особливо у разі супутнього застосування інших лікарських засобів із токолітичною активністю, таких як антагоністи кальцію і бета-міметики, та у жінок з багатоплідною вагітністю.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua/.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 до 8 °С в оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Після першого відкриття флакона розчин для ін’єкцій потрібно використати негайно.

Несумісність.

З огляду на відсутність досліджень щодо сумісності цей препарат не слід змішувати з будь-якими іншими препаратами.

Упаковка.

По 0,9 мл розчину для ін’єкцій у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Фармідея» / Limited Liability Company «PHARMIDEA».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

вул. Рупніцу 4, Олайне, район Олайне, LV-2114, Латвія /

4 Rupnicu Str., Olaine, Olaine distrikt, LV-2114, Latvia.