І Н С Т Р У К Ц І Я

для медичного застосування лікарського засобу

ПРОСТИН $Є_2$

(PROSTIN E_2)

Склад:

діюча речовина: dinoprostone;

1 шприц (3 г гелю) містить 1 мг динопростону;

допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний, гліцерол триацетат.

Лікарська форма. Гель вагінальний.

Основні фізико-хімічні властивості: напівпрозорий в’язкий гель.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на сечостатеву систему і статеві гормони. Інші гінекологічні засоби. Препарати, що підвищують тонус міометрію. Простагландини. Динопростон. Код АТХ G02A D02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Динопростон, або простагландин $Є_2$ ($ПГЄ_2$), належить до родини природних ненасичених жирних кислот. Простагландини мають широкий діапазон фармакологічних властивостей, у тому числі здатність стимулювати органи, що мають у своєму складі гладком’язову тканину, і змінювати у бажаному напрямі відповідь органів на інші гормональні стимули.

Головна галузь клінічного застосування динопростону ґрунтується на його здатності прискорювати дозрівання шийки матки і стимулювати маткові скорочення. В основі змін, що відбуваються у шийці матки під час її фармакологічно індукованого розм'якшення, згладження і розширення (що разом визначається як дозрівання шийки матки), лежить не лише скорочення гладком'язових клітин, яких насправді не так багато у шийці матки.

Фармакокінетика.

Природні простагландини дуже швидко синтезуються з відповідних вільних поліненасичених жирних кислот. Навіть у мінімальній кількості ці речовини індукують значні зміни, після чого вони швидко перетворюються в неактивні метаболіти.

Після ендоцервікального застосування 0,5 мг динопростону його пікові концентрації у плазмі

крові вимірюються через 30-45 хвилин, після чого вони швидко повертаються до початкових значень, незалежно від маткової активності.

Клінічні характеристики.

Показання.

Простин $Є_2$, гель вагінальний, показаний для індукції пологів у жінок з доношеною або майже доношеною вагітністю, які мають зрілу шийку матки та один плід у потиличному передлежанні.

Протипоказання.

Застосування Простину $Є_2$, гелю вагінального, протипоказане:

1. Пацієнткам з гіперчутливістю до динопростону або до будь-яких допоміжних речовин препарату, зазначених у розділі «Склад»;

2. Пацієнткам, яким взагалі протипоказані засоби, що стимулюють родову діяльність, у таких випадках:

· багатоплідна вагітність;

· чисельні пологи (шість або більше попередніх доношених вагітностей);

· якщо голівка плода не вставлена в родові шляхи;

· при наявності рубців на матці (після кесаревого розтину, гістеротомії);

· диспропорція між голівкою плода і тазом матері;

· частота серцевих скорочень плода, яка свідчить про початок його ураження;

· акушерські умови, за яких співвідношення між ризиком і користю для матері або плода вимагає хірургічного втручання;

· виділення з піхви нез’ясованої етіології та/або патологічна кровотеча з матки у період вагітності;

· непотиличне (нетім’яне) передлежання;

· інфекція нижніх статевих шляхів;

· дистрес плода;

· захворювання серця, легень, нирок або печінки в активній фазі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Відповідь на окситоцин може посилитися за наявності екзогенної терапії простагландином. Одночасне застосування з іншими препаратами, що стимулюють пологову діяльність, не рекомендоване. Якщо застосування окситоцину вважається необхідним після введення динопростону, то рекомендований інтервал між дозуванням становить щонайменше 6 годин.

Тому рекомендується ретельне спостереження за станом пацієнтки у разі одночасного застосування таких препаратів.

Оскільки простагландини мають численні фармакологічні ефекти, супутнє застосування нестероїдних протизапальних препаратів або інших речовин, що впливають на метаболізм простагландинів, потребує особливої обережності.

Особливості застосування.

Цей лікарський засіб слід застосовувати виключно в умовах стаціонару та під наглядом медпрацівників.

Як і при застосуванні будь-яких препаратів, що стимулюють пологову діяльність, слід враховувати ризик розриву матки. Необхідно взяти до уваги супутнє лікування, стан матері та плода, щоб мінімізувати ризик гіперстимуляції матки, розриву матки, маткової кровотечі, смерті плода та новонародженого.

Під час застосування динопростону слід проводити безперервний електронний моніторинг активності скорочень матки і частоти серцевих скорочень плода. У пацієнток з гіпертонусом матки або її підвищеною скоротливою активністю або тих, у кого спостерігаються незвичні зміни у частоті серцевих скорочень плода, пологи слід вести таким чином, щоб забезпечити загальну безпеку плода і матері.

Динопростон слід з обережністю застосовувати пацієнткам, які мають в анамнезі порушення серцево-судинної, печінкової або ниркової функції, хворим на бронхіальну астму або з бронхіальною астмою в анамнезі, хворим на епілепсію або з епілепсією в анамнезі, з глаукомою (або підвищеним внутрішньоочним тиском) або розривом хоріоамніотичних оболонок, в тому числі в анамнезі.

Було показано, що жінки віком від 35 років, які мали ускладнення у період вагітності, і ті, у кого термін вагітності становить більше 40 тижнів, мають підвищений ризик розвитку післяпологового синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання. На додаток ці фактори здатні ще більше підвищувати ризик, пов'язаний з індукцією пологів (див. розділ «Побічні реакції»). Тому динопростон слід з обережністю застосовувати таким жінкам. Слід вжити заходів для якомога скорішого виявлення розвитку фібринолізу у безпосередньому післяпологовому періоді.

Загалом, індукція пологів асоційована з ризиком емболії амніотичною рідиною (анафілактоїдний синдром вагітності). Випадки емболії амніотичною рідиною спостерігалися після застосування різних лікарських форм динопростону, який використовували для дозрівання шийки матки (див. розділ «Побічні реакції»). Часто цей стан виникає раптово під час пологів, кесаревого розтину або впродовж 48 годин після пологів.

Лікарю слід мати на увазі, що інтрацервікальне введення гелю динопростону може призводити до ненавмисного розриву із подальшою емболізацією антигенної тканини, що у рідкісних випадках спричиняє розвиток анафілактоїдного синдрому вагітності (емболія амніотичною рідиною).

При застосуванні простагландинів та аналогів простагландинів для ін'єкцій повідомлялося про розвиток тяжких серцево-судинних ускладнень, що можуть бути летальними (інфаркт міокарда та/або фібриляція шлуночків). Ризик розвитку таких ускладнень підвищується з віком та за умов хронічного і нещодавнього паління.

На даний час жодних повідомлень про розвиток таких ускладнень після вагінального застосування простагландинів $Е_2$ не надходило. Проте як запобіжний захід пацієнток просять не палити упродовж кількох днів перед застосуванням динопростону.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність

Клінічні дані щодо впливу динопростону на фертильність відсутні.

Вагітність

Простин $Е_2$ призначений для жінок з доношеною або майже доношеною вагітністю.

Будь-яка доза, що спричиняє тривале підвищення тонусу матки, може нести ризик для плода (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність.

Годування груддю

Простагландини проникають у грудне молоко у дуже низьких концентраціях. Жодної вимірної різниці у їхній концентрації у грудному молоці жінок з недоношеною і доношеною вагітністю не спостерігалося.

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

Препарат застосовувати лише в умовах стаціонару.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати препарат повинні тільки кваліфіковані фахівці охорони здоров'я у лікарнях та клініках зі спеціалізованими акушерськими відділеннями, оснащеними засобами для постійного моніторингу.

Не слід перевищувати рекомендовану дозу, а інтервал дозування не можна скорочувати, оскільки це підвищує ризик гіперстимуляції матки, розриву матки, маткової кровотечі, смерті

плода та новонародженого.

Для індукції пологів у жінок з доношеною або майже доношеною вагітністю початкова доза препарату Простин $Е_2$, гелю вагінального, становить 1 мг, яку застосовують шляхом обережного введення усього вмісту шприца у заднє склепіння піхви. При необхідності через 6 годин можна застосувати другу дозу препарату Простин $Е_2$:

- 1 мг, щоб збільшити відповідь на початкову дозу;
- 2 мг, якщо відповіді на початкову дозу немає.

ІНСТРУКЦІЯ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ ШПРИЦА

1. Зняти захисний ковпачок (щоб використати як продовження поршня).

2. Вставити захисний ковпачок у поршень.

3. Ввести вміст шприца.

Діти.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Простин $Е_2$ для дітей не встановлені. На сьогодні відсутній досвід застосування Простину $Е_2$ дітям, окрім підлітків.

Передозування.

Оскільки Простин $Е_2$, гель вагінальний, випускається лише у шприцах, що містять одну дозу, симптоми передозування, що можуть з’явитися, зазвичай будуть пов’язані з індивідуальною чутливістю пацієнта до лікарського засобу.

Оскільки клінічні дослідження антагоністів простагландинів ще не достатні для надання рекомендації щодо застосування, на даний час лікування у разі передозування повинно бути симптоматичним.

Симптомами передозування можуть бути гіпертонус матки або патологічна сила, чи частота скорочень матки, що може призводити до дистресу плода.

Унаслідок тимчасового характеру, гіперстимуляції міометрія, індукованої простагландинами $Е_2$, було визначено, що у більшості випадків ефективним є неспецифічне консервативне лікування; тобто зміна пози матері та оксигенотерапія.

Якщо після припинення лікування надмірна стимуляція матки (і/або дистрес плода) не

зникають, може бути доцільне внутрішньовенне застосування β2-адреноміметика. Якщо токолітичне лікування виявилося безрезультатним, показане негайне розродження.

Побічні реакції.

Профіль безпеки

Побічні реакції на препарат, про які найчастіше повідомлялося в ході клінічних досліджень при використанні лікарських форм динопростону для зовнішнього застосування (розвивалися у > 10 % пацієнтів): блювання у матері та порушення частоти серцевих скорочень у немовляти.

Інші побічні реакції, про які повідомлялося у не більше 10 % пацієнтів: нудота, біль у спині, патологічні скорочення матки, відчуття печіння у піхві та/або вульві, лихоманка та дистрес-синдром плода.

Нижченаведені небажані явища вказані з урахуванням класу системи органів та частоти виникнення. У кожному розділі за частотою реакції представлено у порядку зменшення їх тяжкості. Класифікація частоти: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 1/10000, < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (не можна встановити на підставі наявних даних).

З боку крові та лімфатичної системи. *Рідко:* синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові.

З боку імунної системи. *Частота невідома:* анафілактичний шок, анафілактичні реакції, анафілактоїдні реакції (включаючи анафілактоїдний синдром вагітності), реакції гіперчутливості.

З боку серця. *Частота невідома:* зупинка серця.

З боку судин. *Частота невідома:* артеріальна гіпотензія, гіпертензія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння. *Частота невідома*: астма, бронхоспазм, легенева емболія, набряк легень, задишка, апное.

З боку шлунково-кишкового тракту. *Дуже часто:* блювання; *часто:* нудота; *частота невідома:* діарея.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини. *Часто:* біль у спині.

Вагітність, післяпологовий та перинатальний періоди. *Часто:* патологічні зміни скоротливої активності матки; *частота невідома:* передчасне відшарування плаценти, емболія амніотичною рідиною, швидке розкриття шийки матки, розрив матки, смерть плода[§], мертвонародження[§], смерть новонародженого[§].

З боку репродуктивної системи та молочних залоз. *Часто:* відчуття печіння у піхві та/або вульві; *частота невідома:* подразнення піхви.

Загальні розлади і зміни у місці введення. *Часто:* лихоманка*; частота невідома:* головний біль.

Дослідження. *Дуже часто:* порушення частоти серцевих скорочень плода; *часто:* дистрес-синдром плода.

[§] Після застосування динопростону повідомлялося про смерть плода, мертвонародження та смерть новонародженого, особливо після виникнення серйозних подій, таких як розрив матки (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Дані після виходу препарату на ринок.

З боку системи крові та лімфатичної системи: у пацієнток, пологи у яких були індуковані фармакологічними засобами, динопростоном або окситоцином, було описано підвищення ризику розвитку післяпологового синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (див. розділ «Особливості застосування»). Проте очікувана частота цього небажаного явища є низькою (<1 випадку на 1000 пологів).

Вагітність, післяпологовий та перинатальний періоди. Індукція пологів була пов’язана із ризиком анафілактоїдного синдрому вагітності (емболія амніотичною рідиною) (див. розділ «Особливості застосування»). Точна патофізіологія емболії амніотичною рідиною залишається невідомою. Проте потрапляння компонентів амніотичної рідини у кровоносне русло матері вважається причиною розвитку анафілактоїдної реакції та механічної обструкції капілярів легень, що призводить до тяжких порушень гемодинаміки, кровотеч та неврологічних розладів. Серед повідомлених клінічних ознак найбільш частими є гостра гіпотензія, зупинка серця, серцеві аритмії, симптоми-передвісники у вигляді збудження та відчуття нездужання, судоми, ціаноз, задишка або гострий респіраторний дистрес-синдром, дистрес плода, кровотеча у матері, що у більшості випадків пов’язана з дисемінованою внутрішньосудинною коагуляцією. Ці клінічні ознаки можуть з’являтися окремо або у комбінації.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення ризик/користь застосування лікарського засобу. Кваліфікованих працівників у сфері охорони здоров’я просять звітувати про будь-які підозрювані небажані реакції відповідно до локальної системи звітності.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у холодильнику при температурі 2–8 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 3 г гелю в попередньо наповненому шприці. 1 шприц у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Рейксвег 12, Пуурс-Сінт-Амандс, 2870, Бельгія.