

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

Простин Е2, 1 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: динопростон.



В каждой ампуле концентрата для приготовления раствора для инфузий содержится 750 микрограмм динопростона в 0,75 мл растворителя с концентрацией 1 мг/мл.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: этанол.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Описание: прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Простин Е2 применяется по следующим показаниям:

Искусственная индукция родовой деятельности.

1. Индукция родовой деятельности при отсутствии противопоказаний со стороны матери или плода.
2. Индукция изгнания плода в случае его внутриутробной гибели.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Использование только квалифицированными специалистами в области здравоохранения и только больницами и клиниками со специализированными акушерскими отделениями с оборудованием для непрерывного наблюдения.

Не следует превышать рекомендуемую дозу, а также не следует сокращать интервал дозирования, поскольку это увеличивает риск гиперстимуляции матки, разрыва матки, маточного кровотечения, гибели плода и новорожденного.

Режим дозирования

Доза препарата должна подбираться индивидуально в каждом конкретном случае.

Начальная скорость инфузии, которую необходимо поддерживать в течение, как минимум, первых 30 минут, составляет 0,25 мкг/мин. При развитии удовлетворительной сократительной активности матки следует продолжить введение препарата с данной скоростью. Если желаемый эффект не достигнут, то скорость введения препарата увеличивают до 0,5 мкг/мин. В некоторых случаях для достижения необходимой сократительной активности матки после безрезультатных попыток (в течение одного или двух часов) допускается увеличение скорости введения препарата до 1 или, в редких случаях, 2 мкг/мин, принимая во внимание реакцию матки и побочное действие препарата. При развитии гипертонуса матки или дистресс-синдрома плода инфузию препарата следует приостановить до нормализации состояния пациентки и плода. После этого инфузию можно возобновить в дозе, составляющей 50% от последней применявшейся дозы препарата, а затем ее с осторожностью увеличить.

В случае внутриутробной гибели плода могут потребоваться более высокие дозы препарата, по сравнению с приведенными выше. Начальная скорость инфузии может составлять 0,5 мкг/мин, после чего скорость инфузии можно увеличить с интервалами, составляющими не менее одного часа (как описано выше). Если более низкая скорость введения препарата не позволяет достигнуть желаемого эффекта со стороны матки и при этом не отмечается развитие нежелательных эффектов, конечная скорость инфузии может быть увеличена до максимальной - 4,0 мкг/мин. Не рекомендуется непрерывное применение препарата более двух суток.

Особые группы*Дети*

Безопасность и эффективность препарата Простин Е2 у детей не установлены. В силу специфики применения Простин Е2 не используется у детей, при этом может применяться у подростков.

Способ применения

Для внутривенного введения с целью индукции родовой деятельности (разведенный раствор для инфузий в концентрации 1,5 мкг/мл).

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Применение препарата Простин Е2 противопоказано:

1. У пациенток с гиперчувствительностью к динопростону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

2. У пациенток, которым обычно противопоказано введение утеротоников или которым рекомендуется избегать длительных сокращений матки, например у пациенток:

- с большим количеством родов в анамнезе (шесть или более доношенных беременностей в анамнезе);
- если не произошло вставление головки плода;
- при хирургических вмешательствах на матке в анамнезе (например, кесарево сечение, гистерэктомия и т.д.);
- при несоответствии размеров головки плода тазу матери;
- при изменении частоты сердечных сокращений плода, указывающем на начало развития дистресс-синдрома плода;
- при акушерских ситуациях, при которых соотношение «риск/польза» для матери или плода указывает на предпочтительность хирургического вмешательства;
- при наличии в период беременности выделений из половых путей неясной этиологии и/или патологических маточных кровотечений;
- с сосудистой патологией (в частности, с ишемической болезнью сердца);
- с сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации, с длительной тяжелой артериальной гипертензией;
- при трудных и/или травматичных родах в анамнезе.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Данный препарат предназначен для использования только в условиях стационара и введение необходимо проводить под медицинским наблюдением.

Пациенткам с инфекциями органов малого таза рекомендуется сначала пройти соответствующую терапию.

При применении данного препарата, как и любых других утеротоников, необходимо учитывать риск разрыва матки. Следует принимать во внимание сопутствующее лечение, состояние матери и плода, чтобы свести к минимуму риск гиперстимуляции матки, разрыва матки, маточного кровотечения, гибели плода и новорожденного. Во время использования динопростона следует проводить постоянный электронный мониторинг активности матки и частоты сердечных сокращений плода. Пациенты, у которых развивается гипертонус матки или повышенная сократимость, или у которых развиваются необычные паттерны сердечного ритма плода, должны лечиться таким образом, чтобы заботиться о благополучии плода и матери.

Динопростон следует с осторожностью применять у пациенток с нарушением функции сердечно-сосудистой системы, печени или почек, бронхиальной астмой, глаукомой (или с повышенным внутриглазным давлением), а также при разрыве хориоамниотических оболочек. Динопростон следует применять с осторожностью у пациенток с многоплодной беременностью.

При использовании инъекционных форм простагландинов и их аналогов сообщалось о случаях тяжелых, потенциально летальных сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда и/или фибрилляция желудочков). Риск названных осложнений возрастает с возрастом, при хроническом курении, а также курении незадолго до введения препарата. В качестве профилактической меры женщин следует попросить отказаться от курения в течение нескольких дней до введения динопростона.

В связи с чем, необходимо:

- принимать во внимание эти риски у женщин старше 35 лет, а также у женщин курильщиц;
- принимать во внимание другие факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений (гиперлипидемия, сахарный диабет, семейный анамнез);
- при подозрении на спазм коронарных артерий (боль в грудной клетке, нарушение сердечного ритма, выраженная артериальная гипотензия, сердечно-сосудистый коллапс, обморок) следует немедленно провести ЭКГ;
- если данные ЭКГ подтверждают наличие спазма коронарных артерий, то необходимо как можно скорее произвести в/в введение нитратов или антагонистов кальциевых каналов, поскольку при данном состоянии антитромботическая терапия не проводится.

У женщин в возрасте 35 лет или старше с осложнениями, возникшими во время беременности, а также при сроке беременности более 40 недель существует повышенный риск развития послеродового диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Кроме того, эти факторы могут увеличивать риск, связанный с индукцией родовой деятельности (см. раздел 4.8). Поэтому применять динопростон у таких женщин следует с осторожностью. В ранний послеродовой период необходимо как можно скорее принять соответствующие меры для выявления возможного начала фибринолиза.

Перед применением динопростона для индукции родовой деятельности необходимо тщательно оценить соответствие размеров таза матери и головки плода. Во время, а также после применения препарата следует осуществлять тщательный мониторинг родовой деятельности (раскрытие шейки матки, вставление головки плода).

Динопростон должен применяться исключительно в крупных роддомах, оснащенных всем необходимым оборудованием и в которых в круглосуточном режиме обеспечена работа квалифицированного врачебного и среднего медицинского персонала.

Индукция родовой деятельности обычно связана с риском возникновения эмболии околоплодными водами (ЭОВ) (так называемый анафилактикоидный синдром беременности). Случаи ЭОВ были отмечены при применении различных лекарственных форм динопростона для созревания шейки матки (см. раздел 4.8). Начало, как правило, внезапное и возникает во время родов или кесарева сечения или в срок до 48 часов послеродового периода.

Информация про вспомогательные вещества

Простин Е2 содержит 600 мг спирта (этанола) в каждой ампуле 0,75 мл, что эквивалентно 800 мг/мл (80 % вт/в). Количество в каждой ампуле по 0,75 мл этого лекарственного препарата эквивалентно менее 15 мл пива или 6 мл вина.

Малое количество этилового спирта в этом лекарственном препарате не будет иметь заметных эффектов, особенно после разбавления.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Экзогенные простагландины могут потенцировать действие окситоцина. Одновременное их применение с другими утеротониками не рекомендуется. Рекомендуемый интервал между дозами не менее 6 часов в случае, если применение окситоцина считается необходимым после введения динопростона.

При последовательном применении этих препаратов необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациентки. Поскольку простагландины оказывают разнообразные фармакологические эффекты, одновременное применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) или других препаратов, способных влиять на метаболизм простагландинов, требует особой осторожности.

4.6. Фертильность, беременность и грудное вскармливание

Беременность

Динопростон показан для применения беременным женщинам с доношенной или почти доношенной беременностью.

Любая доза, вызывающая длительное повышение тонуса матки, может представлять риск для эмбриона или плода (см. раздел 4.4 и раздел 4.8).

В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3).

Кормление грудью

Простагландины проникают в грудное молоко человека в очень низких концентрациях. Никаких различий в концентрациях в грудном молоке женщин, родивших преждевременно и в надлежащий срок, не наблюдалось.

Фертильность

Клинические данные, описывающие влияние динопростона на фертильность, отсутствуют.

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

Не применимо.

4.8. Нежелательные реакции

Профиль безопасности

Чаще всего в ходе клинических исследований внутривенных лекарственных форм динопростона ($> 10\%$ пациентов) регистрировались такие нежелательные реакции как диарея, тошнота, рвота у матери, нарушения сократительной активности матки, эритема и в области инъекции, раздражение в области инъекции, низкая оценка по шкале Апгар и неправильный эмбриональный сердечный ритм у новорожденного.

К другим нежелательным реакциям, отмеченным не более чем у 10% пациентов, относятся вазовагальный синдром (приливы, дрожь, головная боль, головокружение), повышение артериального давления и дистресс-синдром плода.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице представлены нежелательные реакции по классу систем органов (КСО) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$) или неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным):

Класс систем органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Неизвестно
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания		
Нарушения со стороны иммунной системы						Анафилактический шок, анафилактическая реакция, анафилактоидная реакция (включая анафилактоидный синдром беременности), реакции гиперчувствительности
Нарушения со стороны нервной системы		Вазовагальный синдром (приливы, дрожь, головная боль, головокружение)	Судороги			

Нарушения со стороны сердца						Остановка сердца
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипертензия	Артериальная гипотензия			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Бронхоспазм			Астма, отек легких, диспноэ, апноэ
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея, тошнота, рвота					
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Сыпь			
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани						Боль в спине
Беременность, послеродовый период и перинатальное состояние	Нарушения сократительной активности матки	Дистресс-синдром плода	Отслойка плаценты			Эмболия околоплодными водами, разрыв матки, быстрое раскрытие шейки матки, антенатальная гибель плода [§] , мертворождение [§] , неонатальная смерть [§]
Общие нарушения и реакции в месте введения	Эритема в области инъекции, раздражение в области инъекции		Повышение температуры тела			
Лабораторные и инструментальные данные	Низкая оценка по шкале Апгар,					Повышение уровня лейкоцитов.

	неправиль ный эмбрионал ьный сердечный ритм у новорожд енного					
--	--	--	--	--	--	--

§ Сообщалось о гибели плода, мертворождении и неонатальной смерти после применения динопростона, особенно после возникновения серьезных событий, таких как разрыв матки (см. разделы 4.2, 4.3 и 4.4).

В отдельных случаях: у предрасположенных пациенток может развиваться бронхоспазм.

Пострегистрационное наблюдение

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: при индукции родовой деятельности фармакологическими средствами (такими как динопростон или окситоцин) у пациенток повышается риск развития послеродового синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (см. раздел 4.4). Однако данная нежелательная реакция развивается редко (< 1 на 1 000 родов).

Беременность, послеродовый период и перинатальные состояния: индукция родовой деятельности связана с риском возникновения анафилактоидного синдрома беременности (эмболия околоплодными водами (ЭОВ)) (см. раздел 4.4). Физиопатология ЭОВ остается неизученной, но попадание амниотической жидкости в кровоток матери принято считать причиной последующего развития анафилактоидной реакции и механической обструкции легочных капилляров, что приводит к серьезным гемодинамическим, геморрагическим и неврологическим осложнениям. К наиболее распространенным зарегистрированным симптомам относятся острая артериальная гипотензия, остановка сердца, сердечная аритмия, проявления нервного возбуждения и чувство недомогания, судороги, цианоз, диспноэ или острый респираторный дистресс-синдром, дистресс-синдром плода, маточное кровотечение, связанное в большинстве случаев с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием. Перечисленные клинические симптомы могут проявляться самостоятельно или в комбинации с другими симптомами.

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.

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер. 2а

Тел.: +375 (17) 299-55-14

Факс: +375 (17) 299-53-58

Эл.почта: rcpl@rceth.by

<http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Передозировка препарата может проявляться гипертонусом матки, а также патологическим повышением интенсивности или частоты ее сокращений.

В связи с тем, что индуцируемая ПГЕ2 гиперстимуляция миометрия является временной, неспецифические консервативные мероприятия, например изменения положения тела матери и назначение ей кислорода, оказались эффективными в большинстве случаев.

Если чрезмерная стимуляция матки (и/или дистресс-синдром плода) не устранена после временной отмены препарата, то может быть уместным внутривенное применение β -адренергических средств. При неэффективности токолитической терапии показано немедленное родоразрешение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: прочие гинекологические препараты. Родовой деятельности стимулятор. Простагландины.

Код АТХ: G02AD02.

Динопростон (или простагландин E2) относится к классу ненасыщенных жирных кислот, синтезируемых в физиологических условиях в организме.

Простагландины обладают очень обширным диапазоном фармакологических свойств, в том числе способностью оказывать стимулирующее влияние на органы, содержащие гладкомышечные клетки, а также модулировать реакцию внутренних органов на другие гормональные воздействия.

5.1.1. Механизм действия

Динопростон вызывает ритмические сокращения матки, которые, при достаточно длительном воздействии, приводят к высвобождению ее содержимого.

5.1.2. Фармакодинамические эффекты

В отличие от окситоцина, динопростон оказывает влияние на сократительную активность матки в любой период беременности и не обладает антидиуретическим действием.

У женщин чувствительность к динопростону в первый и второй триместр ниже по сравнению с третьим триместром беременности.

5.2. Фармакокинетические свойства

В организме человека простагландины довольно быстро синтезируются из соответствующих свободных полиненасыщенных жирных кислот. Даже в минимальных количествах эти соединения оказывают выраженное действие, после чего они быстро трансформируются в неактивные метаболиты.

После внутривенного введения период полувыведения динопростона составляет менее одной минуты, а период полувыведения всех его основных метаболитов — около восьми минут.

5.3 Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении и генотоксичности, особый вред для человека не выявлен.

У самок крыс при введении подкожно суточной дозы препарата, равной 3,3 мг / кг / день, наблюдались некоторые легкие тератогенные эффекты, приводящие к аномалиям развития скелета. Также были обнаружены признаки эмбриотоксичности, вероятно, в результате повышения тонуса матки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Безводный этиловый спирт

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)

2 года.

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение 24 часов при 2 - 8°C.

С микробиологической точки зрения препарат подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 24 часов при температуре 2 – 8 °С, если восстановление (разведение) и т. п. не осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2 - 8°C).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 750 микрограмм в ампулах 0,75 мл. По одной ампуле вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

УКАЗАНИЯ ПО РАЗВЕДЕНИЮ РАСТВОРА

Для внутривенного введения с целью индукции родовой деятельности (1,5 мкг/мл разведенного раствора для инфузий):

Для внутривенного капельного (необходимо использовать систему для внутривенного капельного введения, обеспечивающую образование 60 капель из 1 мл) или постоянного введения (с помощью инфузионного насоса) в асептических условиях извлекают 0,75 мл препарата с концентрацией 1 мг/мл и добавляют к 500 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия или 5% стерильного водного раствора декстрозы. Встряхивают для обеспечения однородности. После приготовления разведенный раствор должен быть использован в течение 24 часов. Хранить приготовленный раствор в холодильнике (2 - 8°C).

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Пфайзер Инк.

235 Ист 42 Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10017

+1 (212) 733-2323

<https://www.pfizer.com/contact/email>

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Представительство “PFIZER EXPORT B.V.” в Республике Беларусь: г. Минск, пр-т Дзержинского 8-403, телефон 375-17-309-38-00, факс 375-17-309-38-19, эл. почта: belarusro@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ**

Общая характеристика лекарственного препарата Простин Е2 доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства - члена Евразийского союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.rceth.by> и на информационном портале Евразийского экономического союза <http://www.portal.eaeunion.org> в информационно-коммуникационной сети «Интернет».