

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЕНЗАПРОСТ-Ф
(ENZAPROST -F)

Склад:

діючі речовини: динопрост;

1 мл розчину містить динопросту 5 мг;

допоміжні речовини: натрію ацетат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Засоби, які підвищують тонус і скоротливу активність міометрія. Простагландини. Код АТС G02A D01.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Переривання вагітності в II триместрі у наступних випадках:

незакінчений спонтанний аборт, внутрішньоутробна загибель плода, тяжкі вади розвитку плода, несумісні з життям уроджені порушення розвитку, які визначаються за допомогою ультразвуграфії або інших сучасних методів пренатальної діагностики;

проведення штучного аборту було відкладено до II триместру вагітності через високий ризик можливих ускладнень у матері в I триместрі.

Протипоказання.

- Алергія або інші реакції гіперчутливості до динопросту (Ензапрост-Ф) чи інших утеротонічних засобів в анамнезі.
- Бронхіальна астма (наявна чи в анамнезі); хронічне обструктивне захворювання легень; активна фаза захворювання легень.
- Неспецифічний виразковий коліт; хвороба Крона; тиреотоксикоз; глаукома; гострі інфекційні захворювання.
- Гострі запальні процеси органів малого таза або черевної порожнини (наприклад, хоріоамніоніт спричиняє виражені скорочення матки, яких слід уникати); порушення цілісності навколоплідних оболонок (що зумовлює підвищений ризик внутрішньосудинного всмоктування динопросту).
- Значна невідповідність розмірів таза та голівки плода (анатомічно або клінічно звужений таз); неправильне передлежання плода; артеріальна гіпертензія у вагітної; серповидноклітинна анемія.

Спосіб застосування та дози.

Інтраамніальне введення можна виконувати (а) через передню стінку живота (трансабдомінально) або (б) через склепіння піхви.

Трансабдомінальне введення:

Перед проведенням процедури пацієнтці необхідно спорожнити сечовий міхур. Перед втручанням необхідно за допомогою ультразвуграфії визначити місце прикріплення плаценти. Амніоцентез проводиться після дезінфекції шкіри живота, по серединній лінії на рівні ширини 3-4 пальців над лонною дугою, якнайдалі від місця прикріплення плаценти, під місцевим знеболюванням. Для процедури використовувати одноразову голку для люмбальної пункції калібру 20 або 22 G. Якщо під час процедури отримана кров або кров'яниста амніотична рідина, необхідно відмінити Ензапрост-Ф. Якщо через голку у шприц поступає чиста амніотична рідина, це свідчить про те, що голка знаходиться

в амніотичній порожнині, і Ензапрост-Ф можна вводити. Після цього в амніотичну рідину можна ввести 25 мл препарату Ензапрост-Ф.

При необхідності через 8-12 годин препарат можна ввести повторно (через пластикову канюлю, встановлену під час амніоцентезу).

Введення через склепіння піхви:

Перед проведенням процедури пацієнтці необхідно спорожнити сечовий міхур. Перед втручанням необхідно провести дезінфекцію стінок та склепіння піхви. Шийка матки утримується зажимом. Проникнення в амніотичну порожнину здійснюється через заднє або, краще, через переднє склепіння. Отримання кількох мілілітрів амніотичної рідини при відсмоктуванні вказує на правильне розміщення голки. Якщо отримана амніотична рідина чиста, в амніотичну порожнину ввести 25 мг Ензапросту-Ф. При необхідності ін'єкцію препарату можна ввести повторно, як було описано вище.

Під час процедури слід постійно контролювати скоротливу активність матки – за допомогою пальпації або токографії та періодичних вагінальних досліджень. У випадку неефективності індукції аборт Ензапрост-Ф через 8-12 годин можна ввести повторно і, якщо необхідно, супроводити інфузією окситоцину.

Якщо протягом 12 годин аборт не завершився, вагітна має перебувати під клінічним наглядом з контролем таких показників як частота серцевих скорочень, температура тіла, кількість лейкоцитів у крові.

Для забезпечення стабільного рівня препарату в крові, особливо у випадку патологічної вагітності, рекомендується використання інфузомату (інфузійного насоса).

Після переривання вагітності за допомогою введення простагландину слід ретельно обстежити порожнину матки, щоб пересвідчитися у тому, що аборт успішно завершився; незавершений аборт в цьому випадку обумовлює необхідність хірургічного втручання!

Якщо за допомогою Ензапросту-Ф було ініційоване переривання вагітності, необхідно зробити все можливе для його завершення, оскільки вплив препарату на плід не вивчався.

Премедикація:

Для профілактики побічних ефектів процедури та зведення до мінімуму чи усунення болю можуть застосовуватися такі комбінації препаратів:

Комбінації	а	б	в	г
Доларган (петидин)	100 мг	100 мг	100 мг	50 мг
Піпольфен (прометазин)	–	50 мг	50 мг	–
Атропін	0,05 мг	0,5 мг	0,5 мг	0,25 мг
Седуксен (діазепам)	10 мг	10 мг	–	–

Застосування петидину (Доларгану) та атропіну для премедикації рекомендовано у всіх випадках. Одну із рекомендованих комбінацій бажано ввести внутрішньовенно безпосередньо перед ін'єкцією Ензапрост-Ф.

ВИЩЕЗАЗНАЧЕНІ ВТРУЧАННЯ (ВИДИ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ) НЕОБХІДНО ВИКОНУВАТИ ТІЛЬКИ У ГІНЕКОЛОГІЧНИХ І ПОЛОГОВИХ ВІДДІЛЕННЯХ, ЯКІ МАЮТЬ УМОВИ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ.

Побічні реакції.

Наведені нижче посилання на частоту побічних ефектів визначені наступним чином: вважалося, що ефекти зустрічаються дуже часто, якщо вони реєструвалися з вірогідністю $\geq 1/10$; часто – $\geq 1/100$ та

Клінічні прояви передозування: нудота, блювання та діарея при передозуванні є більш вираженими, ніж на фоні прийому звичайних доз.

Лікування передозування:

Специфічне лікування: хірургічний розтин амніотичного міхура (що є резервуаром для введеного препарату), якщо необхідно.

Підтримуюче лікування: у центрі уваги – замісна інфузійна терапія.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Ензапрост-Ф 5 мг для ін'єкцій призначений для переривання вагітності (див. розділ «Показання»). Якщо за допомогою Ензапрост-Ф було ініційоване переривання вагітності, необхідно зробити все можливе для його завершення, оскільки вплив препарату на плід не вивчався.

В експериментах на тваринах під дією високих доз простагландинів E та F спостерігалася посилена проліферація кісткової тканини. У клінічних умовах також повідомлялося про посилену проліферацію кісткової тканини при тривалому застосуванні простагландину E1.

Короткочасне лікування динопростом не спричиняє подібних змін у плода.

Особливості застосування.

Необхідно оцінити співвідношення користь/ризик застосування препарату у наступних випадках:

Серцево-судинна патологія: захворювання серця з гострими симптомами; серцево-судинні хвороби (наявні або в анамнезі); артеріальна гіпертензія або гіпотензія (наявна або в анамнезі).

Патологія з боку центральної нервової системи: епілепсія (наявна або в анамнезі).

Захворювання ендокринної системи та порушення обміну речовин: цукровий діабет (наявний або в анамнезі).

Шлунково-кишкова патологія: жовтяниця (наявна або в анамнезі), гостре захворювання печінки.

Сечостатевої розлади: гостре захворювання нирок (наявне або в анамнезі); прееклампсія; стеноз шийки матки; лейоміома або міома матки; раніше проведені хірургічні втручання на матці (оскільки вони підвищують ризик розриву матки); двоє чи більше пологів в анамнезі.

Інші проблеми: анемія (наявна чи в анамнезі).

Випадкове всмоктування препарату у кров може викликати нудоту, блювання, бронхоспазм, спазм периферичних судин, непритомність, загальну слабкість, артеріальну гіпертензію, відчуття паніки. Оскільки Ензапрост-Ф швидко метаболізується, ці побічні ефекти самостійно зникають за короткий час (через 15-30 хв) і не мають клінічного значення.

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

Слід попередити пацієнтів, особливо тих, хто керує транспортними засобами чи працює з механізмами, про те, що застосування цього лікарського засобу може призводити до розвитку сонливості, подвоєння в очах (див. розділ «Побічні реакції»). Під час застосування препарату протипоказано керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні препарату з окситоцином та ергометрином можливе посилення ефекту Ензапрост-Ф, також може зростати кількість побічних явищ.

Фармакологічні властивості.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Фармакодинаміка. Природні простагландини поділяються на підгрупи (простагландин А, В, С, D тощо) залежно від положення та виду замісників у їх циклопентановому кільці.

Ці речовини не накопичуються у тканинах, а синтезуються за необхідністю (у відповідь на механічні або бактеріальні стимули) під дією мікросомальних ферментів (наприклад, циклооксигенази) з присутнього у всіх тканинах попередника – арахідонової кислоти.

Серед усіх простагландинів в акушерській практиці використовуються три: простагландин E1 (алпростадил), простагландин E2 (динопростон) та простагландин F2 альфа (динопрост, Ензапрост-Ф), оскільки ці простагландини обумовлюють скорочення маточних м'язів та сприяють «дозріванню» шийки матки. Простагландин F2 по суті є редукованою формою простагландину E2 (*in vivo* простагландин F2 утворюється шляхом спонтанного перетворення простагландину E2).

Простагландини зустрічаються в усіх органах і тканинах.

Під час вагітності синтез простагландинів в амніоні, хоріоні та плаценті зростає, що зумовлює підвищення вмісту простагландинів у навколоплідних водах і крові матері.

Механізм дії

Динопростон та динопрост (Ензапрост-Ф) активують фосфоліпазу С, що спричиняє підвищення проникності клітинних мембран для іонів кальцію. Це призводить до підвищення внутрішньоклітинного вмісту кальцію, що обумовлює скорочення міометрія. Ці простагландини також беруть участь у процесі «дозрівання» шийки матки. Клітини гладеньких м'язів мають специфічні рецептори до простагландину E2 та простагландину F2 альфа, за рахунок взаємодії з якими здійснюється вплив цих простагландинів на клітини-мішені.

Окрім того, ці простагландини поліпшують передачу сигналів у міометрії, індукуючи формування міжклітинних контактів та сприяючи утворенню і збільшенню кількості окситоцинових рецепторів у матці.

Інші впливи:

Місцеве введення простагландину призводить до вираженого багатоголищового розпушення сполучної тканини з появою «активних» фібробластів (для них характерне дрібнозернисте розпушення цитоплазми, збільшення розмірів мітохондрій у зв'язку з їх вакуолізацією, зростання кількості вакуоль або збільшення везикулярної системи у цитоплазмі периферичних відділів клітини). Одночасно з цим подвоюється активність колагенази, приблизно у 7 разів зростає активність еластази, спостерігається також значне збільшення рівня гіалуронідази. Ці фактори беруть участь у «дозріванні» (розм'якшенні) шийки матки.

Колагенази походять переважно із нейтрофільних гранулоцитів, які після введення простагландину у великій кількості накопичуються у цервікальній стромі (як і при нормальних пологах у строк).

Опосередковане простагландином підвищення активності природних кілерів (NK-клітин) також сприяє стимуляції пологової діяльності та може бути відповідальним за проблему звичних спонтанних абортів (викиднів).

Таким чином, з одного боку, простагландини сприяють «дозріванню» шийки матки, з другого – індукують пологову діяльність. Обидва ці ефекти використовуються в лікуванні.

Фармакокінетика.

Всмоктування: Динопрост (Ензапрост-Ф) повільно всмоктується з навколоплідних вод у системний кровообіг.

Час досягнення максимальної концентрації: 6-10 годин після інтраамніального введення одноразової дози 40 мг.

Стан: 3-7 нанограмів динопросту (Ензапросту-Ф) на 1 мл.

Біотрансформація: Ферментативне окиснення динопросту відбувається головним чином у легенях матері, а також у печінці. Під дією 15-ОН-дегідрогенази динопрост перетворюється у проміжний кетон, який окиснюється до 2,3-динор-6-кето-простагландин F1 альфа.

Елімінація: препарат виводиться з організму у вигляді метаболітів, переважно через нирки (5 % виводяться з калом). Період напіввиведення динопросту (Ензапрост-Ф) з амніотичної рідини становить 3-6 годин. Згідно з даними досліджень, період напіввиведення динопросту (Ензапросту-Ф) з плазми крові після внутрішньовенного введення – менше однієї хвилини.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвна або блідо-зеленувато-жовта рідина.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище + 15 С.

Упаковка. № 5: по 1 мл в ампулі, по 5 ампул у піддоні, у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ХІНОІН Завод Фармацевтичних та Хімічних Продуктів Прайвіт Ко. Лтд., Угорщина/CHINOIN
Pharmaceutical and Chemical Works Private Co. Ltd., Hungary.

Місцезнаходження.

3510 Мішкольц, Чаніквельд, Угорщина/3510 Miskolc, Csanyikvolgy, Hungary.

Власник торгової ліцензії.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна/Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine.