

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Гинипрал[®]

Регистрационный номер: П N015664/02

Торговое название: Гинипрал[®]

Международное непатентованное название (МНН): Гексопреналин

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения

Состав

Состав на 1 ампулу (2 мл):

Действующее вещество:

гексопреналина сульфат 0,01 мг*

Вспомогательные вещества:

натрия метабисульфит (натрия дисульфит) 0,04 мг

динатрия эдетата дигидрат 0,05 мг

натрия хлорид 18,00 мг

серной кислоты 1 М раствор до pH 3,0

вода для инъекций до 2,00 мл

*0,0105 мг с учетом 5 % избытка

Описание

Прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: токолитическое средство – бета₂-адреномиметик селективный.

Код АТХ: G02CA

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Селективно стимулирует бета₂-адренорецепторы, активирует аденилатциклазу с последующим увеличением образования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который стимулирует работу кальциевого насоса, перераспределяющего ионы кальция (Ca²⁺) в миоцитах, в результате чего снижается концентрация последнего в миофибриллах. Расширяет бронхи, кровеносные сосуды, уменьшает сократительную активность и тонус миометрия, тем самым способствуя улучшению маточно-плацентарного кровотока. Стимулирует гликогенолиз.

Вследствие своей бета₂-селективности Гинипрал® оказывает незначительное действие на сердечную деятельность и кровоток беременной и плода.

Под воздействием препарата Гинипрал® уменьшается тонус матки, снижается частота и интенсивность сокращений матки, вплоть до их полного прекращения, что позволяет продлить беременность, в т.ч. до начала своевременных (срочных) родов.

Гинипрал® при внутривенном введении угнетает самопроизвольные, а также вызванные окситоцином родовые схватки; во время родов нормализует чрезмерно сильные или нерегулярные схватки.

Токолитическое действие препарата Гинипрал® начинается непосредственно после внутривенной инъекции и продолжается примерно 20 минут. Действие препарата поддерживается последующей длительной внутривенной инфузией.

Фармакокинетика

Распределение

Нет данных о распределении гексопреналина в организме человека. В исследованиях на животных при внутривенном введении, значительная концентрация гексопреналина наблюдалась в печени, почках и скелетных мышцах, в меньшей степени – в головном мозге и миокарде.

Метаболизм

Гексопреналин с помощью катехол-О-метил-трансферазы метаболизируется в моно-3-О-метил-гексопреналин и ди-3-О-метил-гексопреналин.

Выведение

При внутривенном введении период полувыведения (T_{1/2}) – около 25 мин. В течение 24 часов выводится почками около 44% дозы гексопреналина и через кишечник 5%, в течение 8 дней 54% и 15,5% соответственно. В начальной стадии почками выводится свободный гексопреналин и оба метилированных метаболита, а также их соответствующие сульфаты и конъюгаты с глюкуроновой кислотой. Спустя 48 часов в моче обнаруживается только ди-3-О-метил-гексопреналин. Около 10% дозы выводится с

желчью, преимущественно в виде конъюгатов О-метилованных метаболитов. В кишечнике происходит некоторая реабсорбция, т.к. с калом выводится меньше вещества, чем обнаруживается в желчи.

Показания к применению

Токолитическая терапия (медикаментозное расслабление мускулатуры матки) с 22 до 37 недель беременности.

- *Острый токолиз* – быстрое подавление схваток при родах в случае острой внутриматочной асфиксии (дистресс плода), при выпадении пуповины; при подготовке к кесареву сечению (для снятия гипертонуса матки до перевода беременной в операционную); осложненная родовая деятельность (гипертонические, некоординированные или затянувшиеся сокращения матки, затрудненные роды вследствие неправильного положения или предлежания плода); при совершении наружного поворота плода при неправильном его положении. Как экстренная мера при преждевременных родах перед доставкой беременной в стационар.
- *Массивный токолиз* - торможение преждевременных схваток при наличии сглаженной шейки матки и / или раскрытия шейки матки.
- *Длительный токолиз* - предупреждение преждевременных родов при усиленных или учащенных схватках без сглаживания шейки или раскрытия шейки матки; расслабление матки перед, во время и после наложения серкляжа.

В случае преждевременного разрыва плодных оболочек при раскрытии шейки матки более 2-3 см пролонгирование беременности токолитической терапией маловероятно.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к гексопреналину/или любому из вспомогательных веществ. У беременных с бронхиальной астмой с повышенной чувствительностью к сульфитам (так как препарат содержит дисульфит натрия);
- Срок беременности менее 22 недель;
- Ишемическая болезнь сердца (ИБС), факторы повышенного риска развития ИБС;
- Угрожающий самопроизвольный аборт в I и II триместре беременности;
- Любые заболевания матери или плода, при которых дальнейшее продолжение беременности опасно для жизни и здоровья матери и/или плода, в том числе токсемия, внутриутробные инфекции, кровотечение из половых путей вследствие предлежания плаценты, отслойка плаценты, преэклампсия и эклампсия, компрессия пуповины;

- Антенатальная гибель плода, летальные врожденные заболевания и хромосомные нарушения;
- Тиреотоксикоз;
- Сердечно-сосудистые заболевания, особенно тахикардии, миокардит и пороки митрального клапана;
- При любых заболеваниях, при которых применение бета-адреномиметиков может привести к неблагоприятному исходу, в том числе при легочной гипертензии и заболеваниях сердца, таких как гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия или другие типы обструкции выходного отдела левого желудочка, в частности аортальный стеноз;
- Тяжелые заболевания печени и почек;
- Закрытоугольная глаукома.

С осторожностью

Повышенная чувствительность к адреномиметикам, артериальная гипотензия, сахарный диабет, дистрофическая миотония, атония кишечника, одновременное лечение глюкокортикостероидами, сопутствующие заболевания, сопровождающиеся отеками, бронхиальная астма.

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Препарат Гинипрал® противопоказан в сроке беременности менее 22 недель и в период грудного вскармливания (см. раздел «Показания к применению»).

В сроке 22 недель и более препарат применяется по показаниям.

Способ применения и дозы

Инструкция по использованию ампул с точкой разлома:



Расположить кончик ампулы точкой кверху!
Осторожно постукивая пальцем и встряхивая ампулу, дать раствору из кончика ампулы стечь вниз.



Расположить кончик ампулы точкой кверху!
Отломать кончик по направлению вниз, как это показано на рисунке.

1. Острый токолиз

10 мкг (1 ампула по 2 мл). Содержимое ампулы вводят внутривенно медленно (в течение 5-10 минут) с помощью автоматически дозирующего инфузомата или

внутривенно медленно струйно, разведя препарат до 10 мл изотоническим раствором хлорида натрия.

В дальнейшем, если необходимо, лечение может быть продолжено с помощью инфузии со скоростью 0,3 мкг/мин (см. п. 2 «Массивный токолиз»).

2. Массивный токолиз

В начале лечение начинают с медленного болюсного введения 10 мкг (1 ампула по 2 мл) с последующей инфузией препарата Гинипрал® со скоростью 0,3 мкг/мин.

В качестве альтернативного лечения возможно применение только инфузии препарата Гинипрал® со скоростью 0,3 мкг/мин, без предварительного болюсного введения препарата.

При введении с помощью стандартных инфузионных систем (20 капель = 1 мл) препарат растворяют в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы (декстрозы).

Расчет дозы.

0,3 мкг/мин соответствует:

<u>Количество ампул</u>	<u>Скорость внутривенного введения</u>
2 (20 мкг)	150 капель/мин
3 (30 мкг)	100 капель/мин
5 (50 мкг)	60 капель/мин
6 (60 мкг)	50 капель/мин
10 (100 мкг)	30 капель/мин

Для введения с использованием автоматически дозирующих инфузоматов препарат разводят 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы (декстрозы) до 50 мл.

Суточная доза 430 мкг может превышать только в исключительных случаях.

3. Длительный токолиз

Рекомендуемая доза 0,075 мкг/мин.

При введении с помощью стандартных инфузионных систем (20 капель = 1 мл) препарат растворяют в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы (декстрозы).

Расчет дозировки.

0,075 мкг/мин соответствует:

<u>Количество ампул</u>	<u>Скорость внутривенного введения</u>
3 (30 мкг)	25 капель/мин
5 (50 мкг)	15 капель/мин

При введении с использованием автоматически дозирующих инфузоматов препарат разводят 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы (декстрозы) до 50 мл.

Если в течение 48 часов не происходит возобновление схваток, лечение можно продолжать таблетками Гинипрал® 0,5 мг (см. соответствующую инструкцию по применению).

Указанную дозу можно использовать только как ориентировочную, при токолизе её необходимо регулировать индивидуально.

Раствор препарата Гинипрал® в 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы (декстрозы) готовят непосредственно перед применением инфузионной терапии.

В период токолитической терапии объем поступающей в организм жидкости (включая приём внутрь) не должен превышать 1500 мл в сутки. В связи с этим предпочтительно вводить препарат с помощью автоматически дозирующих инфузоматов.

Побочное действие

Классификация нежелательных реакций (НР) по частоте развития:

Очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (невозможно оценить на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: гипокалиемия*.

Редко: гипергликемия* (эффект более выражен у пациенток с сахарным диабетом).

Частота неизвестна: липолиз.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: мышечная фасцикуляция.

Частота неизвестна: головная боль, возбужденное состояние, головокружение.

Нарушения со стороны сердца

Очень часто: тахикардия*.

Часто: ощущение сердцебиения*, снижение диастолического давления*.

Редко: аритмия*, в том числе фибрилляция предсердий, ишемия миокарда.

Частота неизвестна: увеличение сердечного выброса, повышение систолического давления, незначительные изменения ЧСС плода, боль или дискомфорт в области сердца.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: гипотензия*.

Редко: расширение периферических сосудов*.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: отек легких*.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Редко: тошнота.

Частота неизвестна: рвота, атония кишечника, ослабление перистальтики кишечника.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Частота неизвестна: повышение содержания трансаминаз в сыворотке крови (временное).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: повышенное потоотделение.

Частота неизвестна: покраснение кожи.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: гиперчувствительность к сульфиту.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: снижение диуреза (особенно в начальной фазе лечения).

Нарушения у новорожденных

Частота неизвестна: гипогликемия, ацидоз, анафилактический шок, бронхоспазм.

*Реакции, отмеченные при применении бета-адреномиметиков короткого действия по акушерским показаниям и отнесенные к классовым эффектам данной группы препаратов.

Передозировка

Симптомы: тахикардия, тремор, тревожность, головокружение, повышенное потоотделение, аритмия, головные боли, кардиалгия, снижение артериального давления (АД), одышка.

Лечение: симптоматическая терапия. В качестве антидотов рекомендуются неселективные бета-адреноблокаторы, которые полностью нейтрализуют действие препарата Гинипрал[®], однако необходимо учитывать возможность развития бронхоспазма у пациентов с бронхиальной астмой.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Галогеносодержащие анестетики

Совместное применение препарата Гинипрал® с галогеносодержащими анестетиками может усиливать гипотензивное действие, что может привести к вялости сокращений матки и повысить риск кровотечения. Так же было отмечено, что совместное применение препарата Гинипрал® с данными препаратами может привести к тахикардии к повышенной реактивности сердца и серьезным нарушениям желудочкового ритма. Поэтому прием препарата Гинипрал® следует прекратить не менее чем за 6 часов до применения галогеносодержащих анестетиков для наркоза.

Глюкокортикостероиды

Системные глюкокортикостероиды часто применяются при преждевременных родах для ускорения развития легких плода. Отмечались случаи развития отека легких при совместном применении бета-адреномиметиков и глюкокортикостероидов.

В связи с тем, что глюкокортикостероиды повышают концентрацию глюкозы в крови и могут приводить к снижению концентрации калия, при совместном применении их с препаратом Гинипрал® необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациенток ввиду повышенного риска развития гипергликемии и гипокалиемии.

Гипогликемические препараты

Применение бета-адреномиметиков может вызывать повышение уровня глюкозы в крови, таким образом подавляя эффект противодиабетической терапии. В связи с этим может потребоваться коррекция дозы гипогликемических препаратов.

Препараты, снижающие концентрацию калия

Так как применение бета-адреномиметиков связано с риском развития гипокалиемии, следует с осторожностью применять препарат Гинипрал® одновременно с препаратами, снижающими концентрацию калия, в том числе с диуретиками, дигоксином, метилксантинами и глюкокортикостероидами; необходимо предварительно оценить соотношение ожидаемой пользы и риска, в первую очередь риска развития аритмии, связанного с гипокалиемией.

Взаимодействие с другими препаратами

Неселективные бета-адреноблокаторы частично или полностью подавляют эффект препарата Гинипрал®.

Терапия препаратом Гинипрал® может приводить к снижению уровня накопления гликогена в печени под влиянием глюкокортикостероидов.

Следует избегать совместного применения препарата Гинипрал® с другими симпатомиметиками (в частности, некоторыми препаратами для лечения сердечно-

сосудистых нарушений и бронхиальной астмы), так как такие препараты могут усилить побочные эффекты препарата Гинипрал® со стороны сердечно-сосудистой системы или привести к появлению симптомов передозировки.

Не следует применять Гинипрал® совместно с алкалоидами спорыньи, а также препаратами, содержащими кальций и витамин D, дигидротахистеролом и минералокортикоидами.

Натрия дисульфит является высокоактивным компонентом, поэтому не рекомендуется смешивать Гинипрал® с другими растворами, кроме 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы (декстрозы).

Особые указания

Прием препарата Гинипрал® следует начинать только после тщательной оценки соотношения риска/пользы.

Лечение следует проводить в медицинском учреждении, оснащенном оборудованием, необходимым для постоянного контроля за состоянием матери и плода. Токолитическая терапия бета-адреномиметиками не рекомендована при разрыве плодного пузыря и при раскрытии шейки матки более чем на 4 см.

Необходимо наблюдать за состоянием сердечно-сосудистой системы и дыхательной функции матери, а также за изменениями ЭКГ в ходе терапии.

Следует проводить постоянный мониторинг следующих параметров у матери и, если возможно/необходимо, у плода:

- Артериальное давление, ЧСС;
- Показатели ЭКГ;
- Водно-солевой баланс (ввиду риска развития отека легких);
- Концентрация глюкозы и лактата (в первую очередь, у пациенток с сахарным диабетом);
- Концентрация калия (применение бета-адреномиметиков связано с риском развития гипокалиемии, что может привести к аритмии). В случае, если гипокалиемия развилась у пациентки до назначения токолитической терапии, следует начать прием препаратов калия.

При появлении признаков ишемии миокарда (боли в груди, изменений ЭКГ) следует прекратить прием препарата Гинипрал®.

Не следует назначать Гинипрал® для токолитической терапии у пациенток, имеющих какие-либо признаки или факторы повышенного риска заболеваний сердца, в том числе тахикардии, сердечной недостаточности или пороков сердца. При наличии сопутствующих заболеваний сердца или подозрении на какое-либо из таких заболеваний терапию препаратом Гинипрал® следует назначать после консультации с врачом, имеющим опыт проведения токолитической терапии у таких пациенток.

Отек легких

Так как во время и после применения бета-адреномиметиков для подавления преждевременной родовой деятельности отмечались случаи отека легких и ишемии миокарда, следует тщательно наблюдать за изменениями водно-солевого баланса и состоянием сердечной и дыхательной деятельности матери в ходе терапии. У пациенток, имеющих предрасполагающие факторы, такие как многоплодная беременность, гиперволемию, инфекции и преэклампсия, риск развития отека легких особенно высок. Использование автоматического дозирующего инфузомата вместо стандартной инфузионной системы позволяет снизить риск гиперволемии. При появлении признаков отека легких или ишемии миокарда следует прекратить введение препарата Гинипрал®. Это особенно важно при комбинированной терапии глюкокортикостероидами у пациенток с сопутствующими заболеваниями и осложнениями беременности (заболевания почек и гестозы II половины беременности средней степени тяжести и тяжелой степени). Следует ограничить потребление соли с пищей.

Артериальное давление и ЧСС

Применение бета-адреномиметиков обычно приводит к увеличению ЧСС у матери на 20-50 уд./мин. В ходе терапии следует следить за пульсом матери; при увеличении ЧСС вопрос о снижении дозы или отмене препарата следует решать в индивидуальном порядке. Не следует допускать увеличения ЧСС у матери свыше 120 уд./мин.

Также при применении препарата Гинипрал® может наблюдаться небольшое снижение артериального давления; при этом обычно более выражено снижение диастолического, чем систолического давления. Величина снижения диастолического давления обычно составляет 10-20 мм рт. ст. В меньшей степени прием препарата Гинипрал® влияет на ЧСС плода; может наблюдаться повышение в пределах 20 уд./мин.

Для минимизации риска артериальной гипотензии при токолитической терапии рекомендуется проведение инфузии в положении лежа на боку во избежание синдрома сдавления нижней полой вены.

Диабет

Применение бета-адреномиметиков может вызывать повышение концентрации глюкозы в крови. Поэтому следует следить за концентрацией глюкозы и лактата у пациенток с сахарным диабетом, и при необходимости корректировать дозу гипогликемических препаратов в период токолитической терапии.

Если роды проходят непосредственно после курса терапии препаратом Гинипрал[®], необходимо учитывать возможность развития у новорожденных гипогликемии, так как гексопреналин может приводить к повышению концентрации глюкозы и инсулина у матери, а также ацидоза, так как возможно проникновение кислых продуктов обмена веществ (лактат, кетоновые кислоты) через плаценту.

Прочие указания

В ходе токолитической терапии с применением бета-адреномиметиков могут усилиться симптомы сопутствующей дистрофической миотонии. В таких случаях рекомендуется применение препаратов дифенилгидантоина.

При повышенной чувствительности к симпатомиметикам следует применять Гинипрал[®] в небольших, индивидуально подобранных дозах и под тщательным наблюдением врача.

В редких случаях натрия дисульфит, входящий в состав препарата Гинипрал[®], может вызывать реакцию гиперчувствительности и бронхоспазм. Гиперчувствительность может проявляться такими признаками, как тошнота, диарея, обструкция бронхов, острый приступ бронхиальной астмы, нарушение сознания или шок. Реакции гиперчувствительности могут развиваться с различной силой и скоростью, и в некоторых случаях могут приводить к угрожающим жизни состояниям.

Гинипрал[®] может оказывать угнетающее действие на перистальтику кишечника (были отмечены редкие случаи атонии кишечника). В связи с этим в ходе токолитической терапии необходимо следить за регулярностью опорожнения кишечника.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и во время занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения 5 мкг/мл.

По 2 мл в ампулы из бесцветного стекла с точкой разлома, одним кольцом серого цвета и одним кольцом бирюзового цвета.

По 5 ампул в пластиковую контурную ячейковую упаковку без покрытия.

По 1 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать по окончании срока годности.

Приготовленный раствор для инфузий следует использовать немедленно!

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Такеда Австрия ГмбХ, Австрия

Takeda Austria GmbH, Austria

St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria

Производитель

Такеда Австрия ГмбХ, Австрия

Takeda Austria GmbH, Austria

St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

Россия, 119048, г. Москва, ул. Усачева, д.2, стр.1

Тел. (495) 933 55 11,

Факс (495) 502 16 25

Электронная почта: russia@takeda.com

Адрес в Интернете: www.takeda.com.ru