

## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

### ГИНИПРАЛ

**Торговое название:** Гинипрал

**Международное непатентованное название (МНН):** Гексопреналин

**Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения

**Состав:**

Каждая ампула по 2 мл содержит:

*Активное 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 сколько потребуется для доведения до pH 3,0, вода для инъекций до 2,00 мл.

\* 0,01 мг = 10 мкг

**Описание:** Прозрачный бесцветный раствор

**Фармакотерапевтическая группа:** токолитические препараты - симпатомиметики.

**Код АТХ:** G02CA

#### **Фармакологические свойства**

##### **Фармакодинамика**

Гинипрал, бета<sub>2</sub>-симпатомиметик, вызывает расслабление миомерия.

Частота и интенсивность сокращений матки снижается или полностью прекращается.

Гинипрал угнетает самопроизвольные, а также вызванные окситоцином родовые схватки. Токолитическое действие начинается после внутривенного введения однократной дозы в течение 3-15 минут и продолжается примерно 30 минут. Максимальный ответ наблюдается через 12-18 минут.

##### **Фармакокинетика**

###### Распределение

Данные о распределении гексопреналина в организме человека отсутствуют. В экспериментальных 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

Гексапролин с помощью катехол-О-метил-трансферазы метаболизируется до моно-3-О-метил-гексопреналина и ди-3-О-метил-гексопреналина, при этом активность данного соединения неизвестна.

###### Выведение:

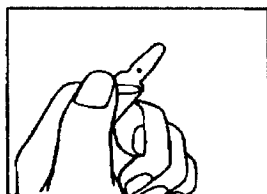
При внутривенном введении в течение 24 часов почками выводится около 44% дозы гексопреналина, а через кишечник 5%, в течение 8 дней - 54% и 15,5%, соответственно. В начальной стадии почками выводится свободный гексопреналин и оба метилированных метаболита, а также их соответствующие сульфаты и конъюгаты с глюкуроновой кислотой. Спустя 48 часов в моче обнаруживается только ди-3-О-метил-гексопреналин. Небольшое количество, около 10% дозы, выводится с желчью, преимущественно в виде конъюгатов О-метилированных метаболитов. В кишечнике происходит некоторая реабсорбция, т.к. с калом выводится меньше вещества, чем обнаруживается в желчи.

#### **Показания к применению**

- Для краткосрочного ведения неосложненных преждевременных родов: для остановки родовой деятельности в сроке от 22 до 37 недель беременности у пациенток без медицинских или акушерских противопоказаний к токолитической терапии.
- Наружный поворот плода на головку.
- Использование в неотложных ситуациях при преждевременных сокращениях матки вне стационарных условий, перед транспортировкой в больницу.

### Способ применения и дозы

*Инструкция по использованию ампул с точкой разлома:*



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



Расположить кончик ампулы точкой вверх! Отломать кончик ампулы по направлению вниз.

Все нижеупомянутые дозы являются рекомендованными, поскольку при токолизе необходим высокоиндивидуализированный подход к нуждам конкретного пациента. Лечение гексопреналином должно проводиться только акушерами/врачами, имеющими опыт применения токолитических препаратов. Оно должно проводиться в учреждениях, оборудованных надлежащим образом, для проведения постоянного наблюдения за состоянием здоровья матери и плода.

Гинипрал следует применять сразу же после диагностирования преждевременных родов и после осмотра пациентки для исключения противопоказаний к применению гексопреналина (см. раздел «Противопоказания»).

Данная процедура должна включать адекватную оценку состояния сердечно-сосудистой системы пациентки с электрокардиографическим (ЭКГ)-мониторированием в течение всего периода лечения (см. раздел «Меры предосторожности»).

### Дозы:

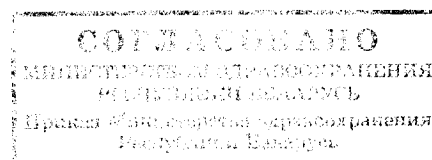
**Наружный поворот плода на головку / в качестве экстренной меры при преждевременных сокращениях матки у пациентки вне стационарных условий перед транспортировкой в больницу:**

Предпочтительно, 10 мкг (одна ампула Гинипрала по 2 мл) разводят до 10 мл изотоническим солевым раствором или 5% раствором глюкозы и вводят внутривенно в течение 5 - 10 минут. При необходимости после этого проводят инфузию Гинипрала.

**При кратковременном ведении преждевременных неосложненных родов при укорочении и/или раскрытии шейки матки:**

Начальная доза 10 мкг (одна ампула Гинипрала по 2 мл) в виде болюсного введения (см. выше), с последующей инфузией Гинипрала в дозе 0,3 мкг/мин.

Как вариант, инфузия 0,3 мкг/мин может проводиться без предварительного болюсного введения.



Для применения в качестве инфузии (20 капель = 1 мл для стандартных инфузионных наборов) Гинипрал следует довести до общего объема 500 мл изотоническим солевым раствором или 5% раствором глюкозы.

**Доза 0,3 мкг/мин:**

Количество ампул	Общий объем	Капель/мин.
2 (20 мкг)	500 мл	150 капель/мин.
3 (30 мкг)	500 мл	100 капель/мин.
5 (50 мкг)	500 мл	60 капель/мин.
6 (60 мкг)	500 мл	50 капель/мин.
10 (100 мкг)	500 мл	30 капель/мин.

**При кратковременном ведении преждевременных неосложненных родов при отсутствии укорочения и/или раскрытия шейки матки:**

Рекомендуемая доза: 0,075 мкг/мин в виде непрерывной внутривенной капельной инфузии. Для применения в качестве инфузии (20 капель = 1 мл для стандартных инфузионных наборов) Гинипрал следует довести до общего объема 500 мл изотоническим солевым раствором или 5% раствором глюкозы.

**Доза 0,075 мкг/мин:**

Количество ампул	Общий объем	Капель/мин.
3 (30 мкг)	500 мл	25 капель/мин.
5 (50 мкг)	500 мл	15 капель/мин.

**Продолжительность лечения:**

Продолжительность токолитической терапии должна соответствовать текущему состоянию угрозы беременности (результаты осмотра шейки матки, тенденция родовых схваток) и степени тяжести нежелательных эффектов (например, повышение частоты сердечных сокращений) и должна быть как можно более короткой. Продолжительность лечения не должна превышать 48 часов, так как основной эффект токолитической терапии состоит в отсрочке родов до 48 часов; статистически значимого эффекта на перинатальную смертность или заболеваемость в рандомизированных контролируемых исследованиях не наблюдалось. Эта задержка может быть использована для реализации других мер, предназначенных для улучшения перинатального здоровья.

**Способ применения:**

Для внутривенных инъекций и внутривенных инфузий.

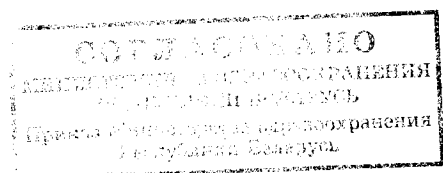
**Особые меры предосторожности при инфузии:**

Доза должна подбираться в индивидуальном порядке с учетом подавления сокращений, учащения пульса и изменения артериального давления, которые являются ограничивающими факторами. Во время лечения нужно тщательно контролировать данные параметры. Максимальная частота сердечных сокращений у матери не должна превышать 120 ударов в минуту.

Тщательный контроль уровня гидратации очень важен, он помогает избежать риска отека легких у матери (см. раздел «Меры предосторожности»). Объем жидкости, в котором назначается лекарственное средство, должен сводиться к минимуму. Также нужно использовать устройство для контролируемой инфузии, предпочтительно шприцевой насос.

**Противопоказания**

Гинипрал противопоказан в следующих случаях:



- повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ, указанных в разделе «Состав».
- любое состояние при сроке беременности менее 22 недель
- как токолитический агент для пациентов с уже имеющейся ишемической болезнью сердца или для пациентов со значительными факторами риска развития ишемической болезни сердца
- угроза прерывания беременности в течение 1-го и 2-го триместра
- любое состояние матери или плода, при котором продление беременности опасно, например, тяжелая токсемия, внутриутробная инфекция, влагалищное кровотечение в результате предлежания плаценты, эклампсия или тяжелая преэклампсия, отслоение плаценты или пережатие пуповины
- внутриутробная гибель плода, известная смертельная врожденная или хромосомная аномалия, ведущая к летальному исходу
- вследствие содержания сульфита, Гинипрал запрещено применять у больных астмой с повышенной чувствительностью к сульфиту
- сердечные заболевания, в особенности тахикардия, миокардит, нарушения митрального клапана
- тяжелые заболевания печени и почек
- закрытоугольная глаукома.

Гинипрал также противопоказан при каких-либо имеющихся заболеваниях, при которых применение бета-миметика может приводить к развитию нежелательных эффектов, например, легочной гипертензии и сердечным заболеваниям, таким как гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия или какому-либо другому типу обструкции выводного тракта левого желудочка, например, аортальному стенозу.

### **Меры предосторожности**

Любое решение о начале терапии Гинипралом должно приниматься после тщательного изучения рисков и пользы лечения.

Лечение должно проводиться только в учреждениях, оборудованных надлежащим образом, для проведения постоянного наблюдения за состоянием здоровья матери и плода. При преждевременном разрыве плодных оболочек или раскрытии шейки матки более 4 см осуществлять токолиз с применением бета-агонистов не рекомендуется.

При токолизе Гинипрал следует использовать с осторожностью, во время всего лечения нужно наблюдать за кардиореспираторной функцией и осуществлять ЭКГ-мониторинг.

Следующие показатели должны постоянно мониторироваться у матери и, когда это возможно/целесообразно, у плода:

- Артериальное давление и частота сердцебиения
- ЭКГ
- Водно-солевой баланс - для отслеживания отека легких
- Уровни глюкозы и лактата - с особым вниманием у больных сахарным диабетом
- Уровни калия - бета-агонисты становятся причиной снижения уровня калия в сыворотке крови, повышая тем самым риск развития аритмий (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия»). В случае имеющейся гипокалиемии перед началом токолитической терапии должна быть инициирована терапия пероральными препаратами калия для восполнения дефицита калия.

При развитии признаков ишемии миокарда (такие как боль в груди или изменения ЭКГ) лечение необходимо прекратить.

Гинипрал не должен использоваться в качестве токолитика у пациенток со значимыми факторами риска или подозрением на какое-либо уже существующее заболевание сердца

(например, тахикардию, сердечную недостаточность или заболевания клапанов сердца; см. раздел «Противопоказания»). При преждевременных родах у пациенток с известным или подозреваемым заболеванием сердца врач-кардиолог должен оценить возможность применения Гинипрала до момента его внутривенного введения.

#### *Отек легких*

Поскольку имелись сообщения об отеке легких и ишемии миокарда во время или после лечения преждевременной родовой деятельности с помощью бета-агонистов, особое внимание должно быть уделено балансу жидкости и кардиореспираторной функции. Пациенты с предрасполагающими факторами, включая многоплодную беременность, задержку жидкости, инфекцию и преэклампсию у матери, могут иметь повышенный риск развития отека легких. Введение с помощью шприцевого насоса, в отличие от внутривенной инфузии, будет ограничивать риск перегрузки жидкостью. Если развиваются признаки отека легких или ишемии миокарда, нужно рассмотреть вопрос о прекращении лечения (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»). Это в особенности касается комбинированной терапии с применением кортикостероидов и при наличии сопутствующих заболеваний (заболеваний почек, преэклампсии). Употребление пищевой соли должно быть ограничено.

#### *Артериальное давление и частота сердечных сокращений*

Инфузия бета-агонистов, как правило, сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений у матери примерно на 20-50 ударов в минуту. Частота пульса матери должна подвергаться мониторингу, а необходимость контролировать подобное повышение путем снижения дозы или отмены препарата следует оценивать в каждом конкретном случае. В целом, пульс матери не должен превышать равномерную частоту в 120 ударов в минуту. Артериальное давление пациентки во время инфузии может немного снизиться; данный эффект более выражен для диастолического, чем для систолического давления. Понижение диастолического давления происходит, как правило, на 10-20 мм рт. ст. Влияние инфузии на частоту сердцебиения плода менее выражено, однако возможно его увеличение на значение до 20 ударов в минуту.

С целью минимизации риска гипотензии, ассоциированной с токолитической терапией, во время инфузии следует принять особые меры во избежание сдавления полой вены путем нахождения пациентки в положении лежа на правом или левом боку в течение инфузии.

#### *Диабет*

Прием бета-агонистов приводит к повышению уровня глюкозы в крови. Поэтому у матерей с сахарным диабетом следует держать под контролем уровень глюкозы в крови и уровень лактата, а лечение диабета скорректировать соответствующим образом, чтобы во время токолиза удовлетворить потребности больной диабетом матери (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия»).

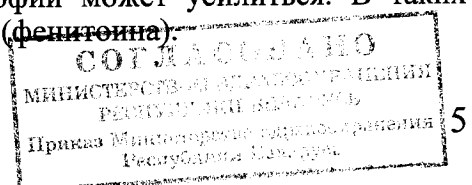
Если роды происходят вскоре после лечения Гинипралом, новорожденный ребенок должен быть проверен на наличие признаков гипогликемии, так как гексопреналин может привести к повышению уровня глюкозы и инсулина в крови матери, а также на предмет возможной повышенной кислотности в связи с потенциальным прохождением кислых метаболитов через плаценту (лактат, кетоновые кислоты).

#### *Гипертиреоз*

Пациенткам с тиреотоксикозом гексопреналин следует назначать с осторожностью и только после тщательной оценки соотношения пользы и рисков лечения.

#### *Другие меры предосторожности*

Во время токолитической терапии бета-адренергическими агентами интенсивность симптомов уже существующей миотонической дистрофии может усилиться. В таких случаях рекомендуется применение дифенилгидантоина (фениитоина).



У отдельных пациенток с повышенной чувствительностью к симпатомиметикам Гинипрал может использоваться только в низких, индивидуально подобранных дозах, и при особенно тщательном медицинском наблюдении.

В редких случаях пиросульфит натрия, содержащийся в Гинипрале, может вызывать серьезные реакции гиперчувствительности и приступы бронхоспазма.

Поскольку во время лечения Гинипралом может замедляться перистальтика кишечника (в редких случаях отмечалась атония кишечника), в период токолитической терапии необходимо обеспечить регулярное опорожнение кишечника.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия**

#### *Галогенсодержащие анестетики*

По причине дополнительного антигипертензивного эффекта отмечается усиление слабости родовой деятельности с риском кровотечения; кроме того, при взаимодействии с галогенсодержащими анестетиками сообщалось о серьезных нарушениях желудочкового ритма в связи с увеличением сердечной реактивности. При возможности, за 6 часов до какой-либо запланированной анестезии галогенсодержащими анестетиками, лечение необходимо прекратить.

#### *Кортикостероиды*

Системные кортикостероиды часто назначают во время преждевременных родов в целях профилактики респираторного дистресс-синдрома у плода. У женщин, одновременно принимающих бета-агонисты и кортикостероиды, отмечались случаи отека легких.

Кортикостероиды, как известно, увеличивают уровень глюкозы в крови и могут привести к снижению уровня калия в сыворотке, поэтому совместное введение следует проводить осторожно, а в связи с повышенным риском возникновения гипергликемии и гипокалиемии за состоянием пациента нужно тщательно следить (см. раздел «Меры предосторожности»).

#### *Противодиабетические препараты*

Применение бета-агонистов связано с подъемом уровня глюкозы в крови, что может расцениваться как ослабление эффекта противодиабетической терапии; по этой причине может понадобиться корректировка индивидуальной противодиабетической терапии (см. раздел «Меры предосторожности»).

#### *Препараты, способствующие выведению калия из организма*

По причине гипокалиемического эффекта бета-агонистов предполагается, что совместное введение препаратов, способствующих выведению калия из организма, повышает риск развития гипокалиемии, поэтому такие средства как диуретики, дигоксин, метилксантины и кортикостероиды следует применять только после тщательной оценки соотношения пользы и риска, в особенности повышенного риска сердечных аритмий, возникающих в результате гипокалиемии (см. раздел «Меры предосторожности»).

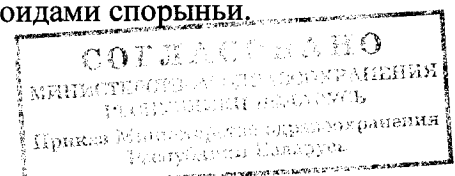
#### *Другие формы взаимодействий*

Неселективные бета-блокаторы снижают эффективность или полностью нейтрализуют бета<sub>2</sub>-агонистический эффект Гинипрала.

Повышенное накопление гликогена в печени в связи с приемом глюкокортикоидов снижается посредством гликогенолитического эффекта Гинипрала.

Не допускается сопутствующее применение других лекарственных средств с симпатомиметическим действием, а именно, некоторых средств для улучшения циркуляции крови и лечения астмы, поскольку они могут приводить к повышению сердечного эффекта и симптомам передозировки.

Гинипрал запрещено применять одновременно с алкалоидами спорыньи.



Гинипрал запрещено применять одновременно с препаратами, содержащими кальций и витамин D, а также с дигидротахистеролом или минералокортикоидами.  
Натрия дисульфит является высокоактивным компонентом. По этой причине не рекомендуется смешивать Гинипрал с другими растворами, кроме изотонического солевого раствора или 5% раствора глюкозы.

### **Применение в период беременности и грудного вскармливания**

#### **Беременность:**

Данное лекарственное средство предназначено для применения в период беременности (см. раздел «Показания к применению»).

#### **Период грудного вскармливания:**

Не применимо, поскольку препарат не предназначен для применения в период грудного вскармливания.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Не применимо, поскольку женщины, которым требуется токолитическая терапия, должны проходить лечение в стационаре или у медицинского работника в экстренных ситуациях.

### **Побочное действие**

Классификация нежелательных реакций (НР) по частоте развития: очень часто (> 1/10); часто (> 1/100, <1/10); нечасто (> 1/1000, <1/100); редко (> 1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (невозможно оценить на основе имеющихся данных).

Наиболее распространенные нежелательные эффекты Гинипрала связаны с фармакологической активностью бета-миметиков и могут быть ограничены или же их можно избежать посредством тщательного мониторинга за параметрами гемодинамики, таких как давление крови и частота сердечных сокращений, а также необходимой корректировки дозы. Как правило, после прекращения терапии они разрешаются.

#### ***Нарушения со стороны эндокринной системы***

*Частота неизвестна:* липолиз

#### ***Нарушения со стороны обмена веществ и питания***

*Часто:* \*гипокалиемия

*Редко:* гипергликемия (более выраженная при сопутствующем сахарном диабете)

#### ***Нарушения со стороны нервной системы***

*Очень часто:* мышечный тремор

*Частота неизвестна:* головная боль, головокружение, тревожное возбуждение

#### ***Нарушения со стороны сердца***

*Очень часто:* \*тахикардия

*Часто:* \*учащенное сердцебиение, \*снижение диастолического давления крови

*Редко:* \*нарушения сердечного ритма, например, мерцательная аритмия, ишемия миокарда (см. раздел «Меры предосторожности»)

*Частота неизвестна:* повышение сердечного выброса, повышение систолического давления, небольшие изменения частоты сердечных сокращений у плода, жалобы на стенокардию

#### ***Нарушения со стороны сосудистой системы***

*Часто:* \* гипотензия (см. раздел «Меры предосторожности»)

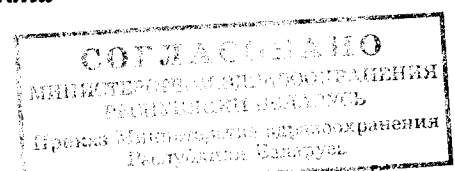
*Редко:* \*периферическая вазодилатация

#### ***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:***

*Нечасто:* \*отек легких

#### ***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта***

*Редко:* тошнота



*Частота неизвестна:* рвота, угнетение перистальтики кишечника, атония кишечника

***Нарушения со стороны гепатобилиарной системы***

*Частота неизвестна:* (преходящее) повышение уровня трансаминаз сыворотки

***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***

*Часто:* потоотделение

*Частота неизвестна:* покраснение кожи

***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей***

*Частота неизвестна:* сниженный диурез (особенно на начальной фазе лечения)

\* Эти реакции были зарегистрированы в связи с использованием бета-агонистов короткого действия при акушерских показаниях и считаются присущими данному классу препаратов эффектами (см. раздел «Меры предосторожности»).

В отдельных случаях возможно развитие реакций гиперчувствительности по причине содержания сульфита, особенно у пациентов с астмой, которые могут проявляться в виде тошноты, диареи, хрипов, острого приступа астмы, помутнения сознания или шока. Течение подобных реакций у разных пациентов может отличаться в значительной степени и даже может привести к жизнеугрожающим состояниям.

**Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства. Это позволит обеспечить непрерывный мониторинг отношения пользы и риска лекарственного средства.

При появлении нежелательной реакции, указанной в данной инструкции по медицинскому применению или не упомянутой в ней, пациентам рекомендуется обратиться к лечащему врачу.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (см. раздел «Информация о нежелательных реакциях должна быть направлена по адресу»).

**Передозировка**

При регулярном мониторинге пульса случаи передозировки можно выявить по относительно продолжительному увеличению сердечного ритма у матери, а также при развитии тремора, учащенного сердцебиения, головной боли и повышенного потоотделения.

Эти симптомы, как правило, разрешаются при снижении дозы.

Для полного разрешения тяжелых симптомов передозировки можно использовать неселективные бета-адренолитические агенты, поскольку они конкурентно ингибируют эффекты Гинипрала.

**Форма выпуска**

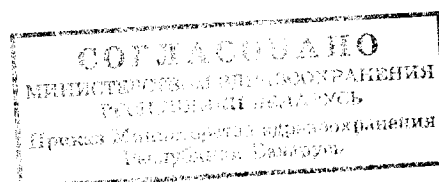
По 2 мл в ампулы из бесцветного стекла с точкой разлома, одним кольцом серого цвета и одним кольцом бирюзового цвета. По 5 ампул в пластиковую контурную ячейковую упаковку без покрытия.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

**Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**





3 года. Не использовать по окончании срока годности. Приготовленный раствор для инфузий следует использовать немедленно!

**Отпуск из аптек**  
По рецепту врача.

**Производитель:**  
**Такеда Австрия ГмбХ, Австрия**  
Ст. Петер Штрассе 25, А-4020 Линц, Австрия

***Претензии потребителей должны быть направлены по адресу:***  
Представительство ООО «Takeda Osteuropa Holding GmbH» (Австрийская Республика) в Республике Беларусь  
Республика Беларусь, 220020, Минск, пр-т Победителей, 84, офис 27,  
тел. (017) 240 41 20, факс (017) 240 41 30

***Информация о нежелательных реакциях должна быть направлена по адресу:***  
Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»  
Товарищеский пер. 2а, Минск, 220037 Республика Беларусь,  
email: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь