

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GYNIPRAL 10 µg/2 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2 ml soluție injectabilă (o fiolă) conțin sulfat de hexoprenalină 10 µg.

Excipient cu efect cunoscut: metabisulfid de sodiu (E 223).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție incoloră, limpede, lipsită de particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pentru gestionarea pe termen scurt a travaliului prematur fără complicații

Pentru a opri travaliul între 22 și 37 săptămâni de sarcină la paciente fără contraindicații medicale sau obstetricale privind terapia tocolitică.

Durata tratamentului nu trebuie să depășească 48 ore, întrucât datele arată că principalul efect al tratamentului tocolitic este întârzierea nașterii cu până la 48 ore; în studiile controlate randomizate nu au fost observate efecte semnificative din punct de vedere statistic privind mortalitatea sau morbiditatea perinatală. Această întârziere poate fi utilizată pentru a administra glucocorticoizi sau pentru a implementa alte măsuri cunoscute pentru a ameliora sănătatea perinatală.

Înainte de a efectua o **versiune cefalică externă**, în cazuri de prolaps de cordon ombilical, travaliu distocic.

Ca măsură de **urgență** pentru tratamentul în ambulator în caz de naștere prematură, înainte de transportarea la spital.

4.2 Doze și mod de administrare

În gestionarea pe termen scurt a travaliului prematur fără complicații.

Tratamentul cu Gynipral trebuie inițiat doar de către obstetricieni/medici cu experiență în utilizarea medicamentelor tocolitice. Acesta trebuie efectuat în instituții care dispun de dotarea necesară pentru monitorizarea continuă a stării de sănătate a mamei și a fătului.

Gynipral trebuie administrat cât mai devreme posibil după stabilirea diagnosticului de travaliu prematur și după evaluarea pacientei pentru a elimina eventualele contraindicații privind utilizarea

hexoprenalinei (vezi pct. 4.3). Examenul trebuie să includă o evaluare adecvată a stării cardiovasculare a pacientei cu monitorizarea continuă prin ECG pe perioada tratamentului (vezi pct. 4.4).

Doze:

Tocoliză acută

Doza uzuală este de 10 µg Gynipral (1 fiolă x 2ml) administrată prin injecție intravenoasă. Ulterior, dacă este necesar, se administrează Gynipral în perfuzie intravenoasă cu viteza de 0,3 µg/minut.

Tocoliză intensă

Tratamentul se începe cu 10 µg Gynipral (1 fiolă x 2ml) administrat intravenos lent, în bolus și se continuă cu Gynipral în perfuzie intravenoasă cu viteza de 0,3 µg/min.

Alternativ, se poate administra Gynipral în perfuzie intravenoasă cu viteza de 0,3 µg/min, fără o injecție prealabilă în bolus.

Tocoliză pe termen lung

Se recomandă administrarea Gynipral în perfuzie continuă lentă cu viteza de 0,075 µg/min.

Durata tratamentului nu trebuie să depășească 48 ore.

Notă

Dozele menționate mai sus reprezintă doar instrucțiuni generale, tocoliza necesitând doze individuale.

Mod de administrare:

Conținutul unei fiole trebuie administrat lent (timp de 5 – 10 minute) cu o seringă automat sau, dacă acest lucru nu este posibil, după diluare până la 10 ml cu soluție salină izotonă.

Precauții speciale pentru perfuzie: Doza trebuie titrată individual ținând cont de suprimarea contracțiilor, creșterea frecvenței cardiace și modificările tensiunii arteriale, care sunt factori limitatori. Se recomandă monitorizarea cu atenție a acestor parametrii în timpul tratamentului. Ritmul cardiac al mamei nu trebuie să depășească 120 bătăi/minut.

Monitorizarea atentă a nivelului de hidratare este esențial pentru a evita riscul de apariție a unui edem pulmonar la mamă (vezi pct. 4.4). Astfel, volumul de lichid în care se administrează medicamentul trebuie minimizat. Se recomandă utilizarea unui dispozitiv controlat de administrare a injecției, de preferință o pompă cu seringă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la hexoprenalină sau la oricare dintre excipienții medicamentului.

Datorită conținutului său în piro-sulfid de sodiu, Gynipral 10 µg/2 ml nu trebuie utilizat la paciente astmatice cu hipersensibilitate la sulfid.

Gynipral este contraindicat în următoarele condiții:

- orice afecțiune la o vârstă gestațională < 22 săptămâni
- ca medicament tocolitic la pacientele cu boală cardiacă ischemică preexistentă sau la cele cu factori majori de risc pentru boala cardiacă ischemică
- iminență de avort în trimestrele 1 și 2
- orice afecțiuni ale mamei sau fătului în care prelungirea sarcinii reprezintă un pericol, de exemplu, toxemie severă, infecție intrauterină, hemoragie vaginală cauzată de placenta praevia, eclampsie sau preeclampsie severă, dezlipirea placentei sau compresia cordonului ombilical
- deces fetal intrauterin, malformație congenitală letală sau cromozomială cunoscută
- hipertiroidie
- boli hepatice sau renale severe
- glaucom cu unghi închis.

Gynipral este, de asemenea, contraindicat în orice situație medicală preexistentă în care un betamimetic ar avea o reacție adversă, de exemplu, hipertensiune pulmonară și afecțiuni cardiace precum cardiomiopatie obstructivă hipertrofică sau orice tip de de obstrucție a tractului de ejecție a ventriculului stang, de exemplu, stenoza aortică.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tocoliza

Orice decizie de a iniția terapia cu Gynipral trebuie luată după o analiză atentă a riscurilor și beneficiilor tratamentului.

Tratamentul trebuie efectuat doar în instituții care dispun de dotarea necesară pentru monitorizarea continuă a stării de sănătate a mamei și a fătului. Tocoliza cu substanțe beta-agoniste nu este recomandată după ruperea membranelor sau dacă dilatația colului depășește 4 cm.

Gynipral trebuie utilizat atent în *TOCOLIZĂ*, pe perioada tratamentului fiind necesară monitorizarea funcției cardiorespiratorii, monitorizarea ECG.

Următoarele funcții trebuie monitorizate în mod constant la mamă și, dacă este posibil/adekvat, la făt:

- tensiunea arterială și ritmul cardiac
- ECG
- balanța hidroelectrolitică - pentru monitorizarea edemului pulmonar
- glucoza și nivelul acidului lactic - îndeosebi la pacientele cu diabet
- nivelul potasiului – substanțele beta-agoniste sunt asociate cu o scădere a potasiului seric, ceea ce duce la creșterea riscului de aritmii (vezi pct. 4.5): tratamentul pe cale orală de înlocuire a potasiului trebuie efectuat înainte de terapia tocolitică la pacientele care au hipopotasemie preexistentă, deoarece deficiența de potasiu crește efectul simpatomimeticelor asupra miocardului

Tratamentul trebuie întrerupt dacă apar simptome de ischemie miocardică (de exemplu, dureri în piept sau modificări ECG).

Gynipral nu trebuie utilizat ca medicament tocolitic la pacientele cu factori majori de risc pentru boala cardiacă sau boală cardiacă preexistentă (de exemplu, tahiaritmii, insuficiență cardiacă sau boli valvulare; vezi pct. 4.3). În cazul travaliului prematur la paciente cu boală cardiacă cunoscută sau suspectată, caracterul adecvat al tratamentului trebuie evaluat de către un specialist în cardiologie înainte de administrarea prin perfuzie intravenoasă a Gynipral.

Edemul pulmonar

Întrucât în timpul sau în urma tratamentului travaliului prematur cu substanțe beta-agoniste au fost raportate cazuri de edem pulmonar și ischemie miocardică la mamă, se recomandă monitorizarea atentă a balanței fluidelor și funcției cardio-respiratorii. Pacientele cu factori predispozanți printre care se numără sarcinile multiple, supraîncărcării volemice, infecție maternă și preeclampsie pot avea un risc crescut de a dezvolta edem pulmonar. Administrarea cu ajutorul unei pompe cu seringă în locul perfuziei i.v. limitează riscul supraîncărcării volemice. Dacă apar simptome de edem pulmonar sau ischemie miocardică, se va lua în considerare întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Tensiunea arterială și ritmul cardiac

Administrarea de substanțe beta-agoniste prin perfuzie este asociată de obicei cu o creștere a ritmului cardiac de 20 - 50 bătăi pe minut. Frecvența cardiacă a mamei trebuie monitorizată, iar necesitatea de a controla creșterea acesteia prin reducerea dozei sau întreruperea administrării tratamentului trebuie evaluată de la caz la caz. În general frecvența cardiacă a mamei nu trebuie să depășească valoarea constantă de 120 bătăi pe minut.

Tensiunea arterială a mamei poate scădea ușor în timpul administrării perfuziei, efectul fiind mai semnificativ asupra tensiunii diastolice decât asupra celei sistolice. Scăderile tensiunii diastolice se

încadrează de obicei între 10 și 20 mmHg. Efectul perfuziei asupra ritmului cardiac al fătului este mai puțin marcat, dar pot apărea creșteri cu până la 20 bătăi pe minut. Pentru a minimiza riscul de hipotensiune arterială asociată cu terapia tocolitică, trebuie acordată o atenție deosebită pentru a evita compresia venei cave, menținând pacienta în poziție laterală pe partea stângă sau dreaptă în timpul administrării perfuziei.

Diabetul

Administrarea de substanțe beta-agoniste este asociată cu o creștere a nivelului glicemiei. De aceea se recomandă monitorizarea nivelului glicemiei și acidului lactic și ajustarea tratamentului antidiabetic conform nevoilor mamei în timpul tocolizei (vezi pct. 4.5).

Hipertiroidia

Gynipral trebuie administrat doar cu precauție pacientelor care suferă de tirotoxicoză, după evaluarea atentă a beneficiilor și riscurilor tratamentului.

La pacientele cu hipersensibilitate la simpatomimetice, Gynipral trebuie administrat sub supraveghere medicală atentă, în doză redusă și ajustată individual.

Dacă nașterea are loc la o perioadă scurtă de timp după tratamentul cu *Gynipral*, nou-născutul trebuie examinat pentru manifestări de hipoglicemie, ca și pentru eventuala creștere a acidității, deoarece există posibilitatea trecerii transplacentare a metaboliților acizi (acid lactic, corpi cetonici).

În timpul terapiei tocolitice se recomandă monitorizarea statusului feto-placentar prin procedurile uzuale de control.

Semnele clinice de dezlipire prematură de placentă pot fi diminuate în timpul terapiei tocolitice.

În cazurile în care sacul amniotic e deja rupt și dilatarea colului uterin este mai mare de 2-3 cm, eficacitatea tratamentului tocolitic este mică.

În timpul tratamentului tocolitic cu beta-adrenergice poate crește intensitatea semnelor unei miotonii distrofice preexistente. În astfel de cazuri se recomandă administrarea de difenilhidantoină (fenitoină).

În cazuri rare, piro-sulfitul de sodiu din componența Gynipral 10 μg/2 ml fiole poate induce reacții severe de hipersensibilitate și convulsii bronșice (bronhospasm).

Deoarece peristaltismul intestinal poate fi inhibat în timpul tratamentului cu Gynipral (în cazuri rare a fost observată atonia intestinală), trebuie asigurată evacuarea regulată a intestinului în timpul tratamentului tocolitic.

Utilizarea medicamentului Gynipral 10 μg/2 ml fiole poate cauza rezultate fals pozitive ale testelor de droguri.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Compuși halogenați folosiți ca anestezice

Datorită efectului antihipertensiv suplimentar, apare o creștere a inerției uterine cu risc de hemoragie; în plus, au fost raportate cazuri de tulburări grave ale ritmului ventricular datorită creșterii reactivității cardiace, ca interacțiune cu compușii halogenați folosiți ca anestezice. Tratamentul trebuie întrerupt, dacă este posibil, cu cel puțin 6 ore înainte de o eventuală anestezie programată cu compuși halogenați folosiți ca anestezice.

Corticosteroizi

Corticosteroizii sistemici sunt frecvent administrați în timpul travaliului prematur pentru a spori dezvoltarea pulmonară fetală. Au fost raportate cazuri de edem pulmonar la femeile cărora li s-au administrat simultan substanțe beta-agoniste și corticosteroizi.

Se știe despre corticosteroizi că aceștia cresc nivelul glicemiei și pot reduce potasiul seric, motiv pentru care administrarea simultană a acestora trebuie efectuată cu atenție, cu monitorizarea în permanență a pacientei datorită riscului crescut de hiperglicemie și hipopotasemie (vezi pct. 4.4).

Antidiabetice

Administrarea de medicamente beta-agoniste este asociată cu o creștere a nivelului glicemiei, care poate fi interpretată ca o atenuare a terapiei antidiabetice; de aceea poate fi necesară ajustarea terapiei antidiabetice (vezi pct. 4.4).

Agenți care favorizează depleția potasiului

Datorită efectului hipopotasemic al medicamentelor beta-agoniste, administrarea simultană a medicamentelor care favorizează depleția potasiului, despre care se știe că sporesc riscul de hipopotasemie, cum ar fi diureticele, digoxina, metil-xantinele și corticosteroizii, trebuie să se facă precaut, după evaluarea atentă a beneficiilor și riscurilor în special cu privire la creșterea riscului de aritmie cardiacă datorită hipopotasemie (vezi pct. 4.4).

Blocanții neselectivi ai receptorilor beta-adrenergici reduc sau anulează acțiunea Gynipral.

Gynipral nu trebuie folosit concomitent cu alcaloizi ergotaminici.

Gynipral nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care conțin calciu sau vitamina D, cu dihidrotahisterol sau mineralocorticoizi.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Acest medicament este indicat pentru utilizare în timpul sarcinii (vezi pct.4.1 Indicații terapeutice).

Alăptarea

Nu sunt date disponibile, deoarece nu este indicat pentru utilizare în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Gynipral nu influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse ale Gynipral sunt corelate cu activitatea farmacologică a betamimeticelor și pot fi limitate sau evitate prin monitorizarea atentă a parametrilor hemodinamici, cum ar fi tensiunea arterială și ritmul cardiac și ajustarea corespunzătoare a dozei. Aceste reacții dispar în general la întreruperea tratamentului.

Următoarele categorii au fost utilizate pentru frecvența de apariție a reacțiilor adverse: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ și $< 1/1,000$); foarte rare ($< 1/10,000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări endocrine

Cu frecvență necunoscută: lipoliză

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: hipopotasemie*

Rare: hiperglicemie*

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: fasciculații musculare

Cu frecvență necunoscută: cefalee, amețeli, agitație

Tulburări cardiace

Foarte frecvente: tahicardie*

Frecvente: palpitații*, scăderea tensiunii diastolice*

Rare: aritmii cardiace, de exemplu, fibrilație atrială, ischemie miocardică (vezi pct. 4.4)*

Cu frecvență necunoscută: variații ușoare ale ritmului cardiac fetal* (vezi pct. 4.4)

Tulburări vasculare

Frecvente: hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4)*

Rare: vasodilatație periferică*

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: edem pulmonar*

Tulburări gastro-intestinale

Rare: greață

Cu frecvență necunoscută: vărsături, inhibarea peristaltismului intestinal, atonie intestinală

Tulburări hepatobiliare

Cu frecvență necunoscută: creștere (tranzitorie) a transaminazelor serice

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: transpirații

Cu frecvență necunoscută: înroșirea pielii

Tulburări renale și urinare

Cu frecvență necunoscută: producție scăzută de urină (în special în faza inițială a tratamentului)

* Aceste reacții au fost raportate în asociere cu utilizarea de medicamente beta-agoniste cu durată scurtă de acțiune în indicațiile obstetricale și sunt considerate efecte de clasă (vezi pct. 4.4)

** Din raportări spontane în date post-marketing, de aceea frecvența este considerată necunoscută

Datorită conținutului în sulfat, în cazuri izolate, în special la pacienții cu astm bronșic, pot să apară reacții de hipersensibilitate sub formă de eructație, diaree, wheezing, crize de astm bronșic, tulburări ale stării de conștiență sau șoc. Aceste reacții pot fi diferite individual și pot duce chiar la stări amenințătoare de viață.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

La un control cardiac regulat pot fi detectate simptome cum sunt creșterea frecvenței cardiace materne, tremor, palpitații, cefalee și transpirații.

De obicei, aceste simptome pot fi reduse prin scăderea dozei.

În cazuri severe de supradozaj se pot administra beta-adrenolitice neselective, deoarece ele pot inhiba competitiv efectele Gynipral.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: produse ginecologice, simpatomimetice, tocolitice.

Cod ATC: G02CAN1.

Hexoprenalina este un simpatomimetic beta₂-adrenergic care produce dilatarea miometrului. Reduce marcat frecvența și intensitatea contracțiilor uterine.

Gynipral inhibă travaliul spontan sau indus de oxitocină. Normalizează contracțiile prea puternice sau neregulate din timpul nașterii. În majoritatea cazurilor oprește travaliul prematur, sarcina putând fi menținută, astfel, până la termen. Efectul tocolitic începe imediat după injectarea intravenoasă și se menține aproximativ 20 minute. Menținerea acestui efect se poate face prin administrarea în perfuzie continuă.

Datorită selectivității beta₂-adrenergice, Gynipral afectează în mică măsură frecvența cardiacă maternă și fetală și circulația.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu sunt disponibile.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Metabisulfid de sodiu (E 223),

Edetat disodic

Clorură de sodiu

Acid sulfuric 1 M

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Gynipral nu trebuie amestecat cu alte substanțe în afara soluției saline izotone.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra flaconul în cutia originală, pentru a fi protejat de lumină.

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

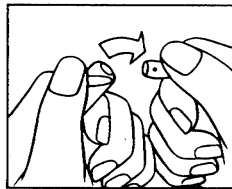
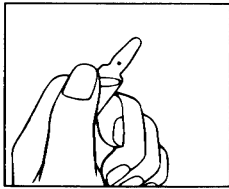
6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 fiole din sticlă incoloră, de clasa hidrolitică tip I, prevăzute cu punct de rupere, a câte 2 ml soluție injectabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Gynipral 10 μg/2 ml este ambalat în fiole prevăzute cu punct de rupere, care nu necesită pilire pentru deschidere.

Instrucțiuni de folosire a fiolelor prevăzute cu punct de rupere:



Se ține fiola cu punctul colorat (punctul de rupere) în sus!
Se lasă soluția să coboare în fiolă, scuturând-o ușor.
Se rupe vârful ca în figura de mai sus.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TAKEDA AUSTRIA GmbH
St. Peter Straße 25, A-4020 Linz, Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12414/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației - Iunie 2006
Reînnoire - Septembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.