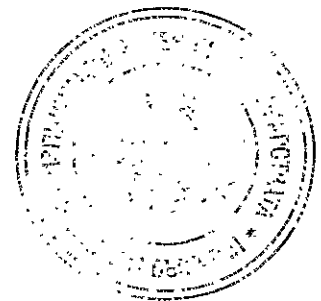


RGD: 55483/E/1.1
25.07.2006

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА
НА ПРОДУКТА**

Calypsol 500 mg/10 ml solution for injection

**Калипсол инжекционен разтвор
500 mg/10 ml**



МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложено към разрешение за употреба № 11-14345/04.10.06	
703/19.09.06	<i>Менделова</i>

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

Calypsol 500 mg/10 ml solution for injection
Калипсол инжекционен разтвор 500 mg/10 ml

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон от 10 ml съдържа 576,7 mg ketamine hydrochloride,
еввивалентни на 500 mg ketamine.
За помощните вещества, виж б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Калипсол се препоръчва:

Като основно анестетично средство за диагностични и хирургични процедури. Когато се прилага като интравенозна или интрамускулна инжекция, Калипсол е най-подходящ за кратковременни процедури. Чрез прилагане на допълнителни дози, или посредством интравенозна инфузия, Калипсол може да бъде използван при по-продължителни процедури. При нужда от релаксиране на скелетната мускулатура, трябва да се използва мускулен релаксант и дихателната функция трябва да бъде подпомогната.

При въвеждане в анестезия предшестваща приложението на други основни анестетични агенти.

Като допълнение към други анестетични агенти.

Специфични области на приложение или видове процедури:

Когато интрамускулният начин на приложение е предпочитан.

При обработване на рани, болезнени наранявания и при присаждане на кожа при пациенти с изгаряния, а така също и при други повърхностни хирургични процедури.

При невродиагностични процедури като пневмоенцефалограми, вентрикулограми, миелограми и лумбални пункции.

Диагностични и хирургични процедури на очите, ушите, носа и устата, включително зъбни екстракции.

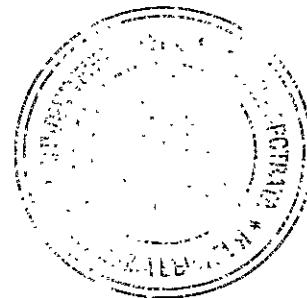
Забележка: Очни движения могат да се наблюдават по време на офталмологични процедури.

Анестезия при пациенти с голям риск с понижени жизнени функции или в случай, в които се цели избягване понижаването на жизнените функции, ако изобщо е възможно.

Ортопедични процедури като наместване, остеосинтеза на фемура, ампутации и биопсии.

Сигмоидоскопия и малки операции в областта на ануса и ректума, пилонидалния синус и циркумцизия.

Сърдечна катетеризация.



Цезарово сечение; като въвеждащо средство при липса на повишено кръвно налягане.

Анестезия при пациенти страдащи от астма, за минимизиране на риска от развитие на бронхоспазъм или при наличие на бронхоспазъм, когато анестезията не може да бъде отложена.

4.2. Дозировка и начин на приложение

При интравенозна инфузия, интравенозна или интрамускулна инжекция.
Възрастни, в напреднала възраст (над 65 години) и деца:

Предоперативна подготовка

Калипсол е използван успешно самостоятелно при пълен стомах. Тъй като нуждата от прилагането на допълнителни средства и мускулни релаксанти не може да се предвиди, при подготовката за планови операции се препоръчва да не се приема през устата нищо за период от най-малко шест часа преди анестезията. Атропин, хиосцин или други "drying" агенти трябва да бъдат назначавани в подходящ интервал преди въвеждането в анестезия.

Мидазолам, диазепам, лоразепам или флуниотразепам използвани за премедикация или като допълнение към кетамин, водят до намаляване честотата на проявените реакции.

Начало и продължителност на терапията

Както другите общи анестетици, индивидуалната реакция към Калипсол е до известна степен различна в зависимост от дозата, пътя на въвеждане, възрастта на пациента, и приложението на съпътстващи средства, така че препоръчителната доза не може да бъде строго фиксирана. Дозата трябва да бъде определена съобразно изискванията на пациента.

Поради бързото действие при интравенозна инжекция, пациентът трябва да бъде в подходяща позиция при приложението на лекарството. Интравенозна доза от 2 mg/kg телесно тегло обикновено осигурява хирургична анестезия 30 секунди след приложението и анестетичен ефект обикновено за 5 до 10 минути. Интрамускулна доза от 10 mg/kg телесно тегло обикновено осигурява хирургична анестезия 3 до 4 минути след приложението и анестетичен ефект обикновено за 12 до 25 минути. Възвръщането на съзнанието е постепенно.

Калипсол като основно анестетично средство

Интравенозна инфузия

Приложението на Калипсол като продължителна инфузия позволява по-прецизно определяне на дозата чрез намаляване количеството на въвежданото лекарство, за разлика от интермитентния (пулсов) начин на въвеждане. Това води до по-кратък възстановителен период и по-стабилни жизнени показатели.

Като инфузия е подходящ за прилагане съдържащият 1mg/ml кетамин разтвор в декстроза 5% или натриев хлорид 0,9%.

Увод в анестезия

Прилага се инфузия, съответстваща на доза 0,5-2 mg/kg като обща уводна доза.



Поддържане на анестезията

Анестезията може да се поддържа като се използва инфузия от 10 – 45 microgram/kg/min (приблизително 1-3 mg/min).

Скоростта на инфузията е в зависимост от реакцията на пациента и отговора на анестезията. Съответстващата дозировка може да бъде намалена, ако се използва невромускулен блокер с продължително действие.

Интермитентно инжектиране

Увод в анестезия

Интравенозен път на въвеждане

Началната доза на Калипсол въведена интравенозно варира от 1 mg/kg до 4,5 mg/kg (отнасящи се до ketamine base). Средното количество необходимо да осигури 5 до 10 минути хирургична анестезия е 2,0 mg/kg. Препоръчва се интравенозното въвеждане да се осъществява бавно (за време над 60 секунди). По-бързото въвеждане може да доведе до забавяне на дишането и повишаване на кръвното налягане.

Забележка: 100 mg/ml концентриран кетамин не трябва да се инжектира интравенозно без съответното разреждане. Препоръчва се лекарството да бъде разреждано с равно количество стерилен воден разтвор за инжекции, физиологичен разтвор или 5 % воден разтвор на декстроза.

Интрамускулен път на въвеждане

Началната доза на Калипсол въведена интрамускулно варира от 6,5 mg/kg до 13 mg/kg (отнасящи се до ketamine base). Ниска начална интрамускулна доза от 4 mg/kg се използва за извършване на диагностични манипулации и процедури, които не причиняват силни болкови стимули. Дозировка от 10 mg/kg обикновено ще осигури 12 до 25 минутна хирургична анестезия.

Поддържане на анестезията

Отслабването на ефекта на анестезията може да се прояви с нистагъм, движения в отговор на стимулации и звукове. Поддържането на анестезията се осъществява чрез въвеждане на допълнителни дози Калипсол приложени както интравенозно, така и интрамускулно.

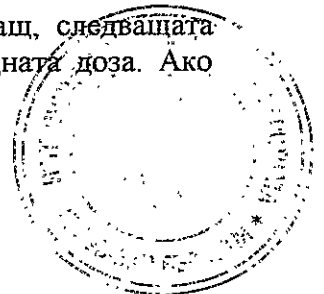
Всяка допълнителна доза се състои от 1/2 от цялата приложена доза препоръчана по-горе и се прилага чрез избрания път за въвеждане на поддържащата доза, независимо от пътя на въвеждане на уводната доза.

Колкото по-голямо е общото приложено количество Калипсол, толкова по-дълъг ще бъде периода на пълно възстановяване.

По време на анестезията могат да се появят неволеви и тонично-клонични движения на крайниците. Тези движения не са признак за възвръщане на съзнанието и не са показани за приложение на допълнително количество анестетик.

Калипсол като въвеждащо средство, предшестващо приложението на друг основен анестетик

Уводът в анестезия се осъществява чрез прилагане на пълна интравенозна или интрамускулна доза Калипсол, както е отбелязано по-горе. Ако Калипсол е приложен интравенозно и основният анестетик е бавно действащ, следващата доза Калипсол трябва да се приложи 5 до 8 минути след уводната доза. Ако



Калипсол е бил приложен интрамускулно и основният анестетик е бързо действащ, прилагането на основния анестетик може да се забави до 15 минути след инжектирането на Калипсол.

Калипсол като допълнително средство към основен анестетик

Калипсол е клинично съвместим с обичайно използваните общи и локални анестетици при провеждане на адекватна заместваща респирация. Дозировката на Калипсол прилаган съвместно с други анестетици обикновено е в същите стойности, както споменатите по-горе; въпреки това, приложението на други анестетици може да позволи намаляване дозата на Калипсол.

Възвръщане на съзнанието на пациента

След процедурата, пациентът трябва да бъде наблюдаван, но да бъде оставен необезпокояван. Това не изключва мониториране на жизнените функции. Ако по време на възстановителния период, пациентът прояви някои признаци на делириум, може да се прецени прилагането на диазепам (5 до 10 mg интравенозно при възрастни). Хипнотична доза от тиобарбитурат (50 до 100 mg интравенозно) може да се приложи за спиране на тежките внезапно появили се реакции. Ако е приложено някое от тези средства при пациента може да се наблюдава по-дълъг възстановителен период.

4.3. Противопоказания

Свърхчувствителност към активната съставка или към някои от помощните вещества.

Тежка или недобре контролирана хипертония ($RR > 180/100$ mmHg) или някакво състояние, при което значително повишеното кръвно налягане представлява сериозен риск (сърдечна недостатъчност, тежко сърдечно-съдово заболяване, анамнестични данни за инсулт, мозъчна травма, мозъчен оток или вътремозъчен кръвоизлив).

Пре-еклампсия или еклампсия.

Не лекуван или слабо контролиран хипертиреоидизъм.

Анамнестични данни за гърчове; психични смущения (напр. шизофрения, остра психоза).

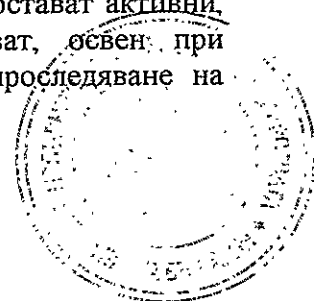
4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Да се прилага само в болнични условия от или под наблюдението на квалифициран анестезиолог с медицински опит, с изключение при спешни обстоятелства.

Както при всички общи анестетици, необходимо е наличието на кислородно оборудване в готовност да бъде използвано.

По време на възстановителния период може да възникне внезапна поява на делириум. Честотата на тази реакция може да се намали при минимизиране на словесната и тактилната стимулация на пациента по време на възстановителния период. Това не изключва мониторирането на жизнените функции.

Тъй като фарингеалният и ларингеалният рефлекс обикновено остават активни, механични стимулации на фаринкса трябва да се избягват, освен при приложението на мускулни релаксанти, с необходимост от проследяване на



дихателната функция.

Сърдечните функции трябва да бъдат постоянно мониторирани по време на анестезията при пациенти, при които е установена хипертония или сърдечна декомпенсация.

Тъй като е наблюдавано повишаване на налягането на цереброспиналната течност при провеждане на анестезия с Калипсол, при пациенти с анамнестични данни за повишено налягане на цереброспиналната течност, Калипсол трябва да се прилага с повишено внимание.

При предозиране на Калипсол може да се появи затруднено дишане, и в такъв случай трябва да се проведе поддържаща вентилация. Механично провежданата поддържаща вентилация е предпочитана пред приложението на аналептици.

Интравенозната доза трябва да бъде приложена в продължение на повече от 60 секунди. По-бързото въвеждане може да доведе до възникване на преходно затруднение на дишането или апнея, и повишаване на кръвното налягане.

При извършване на хирургични интервенции засягащи висцералния болков път, Калипсол трябва да бъде придружен от средство, което да намали висцералната болка.

При хронични алкохолици и при пациенти в остра алкохолна интоксикация трябва да се прилага с повишено внимание.

Когато Калипсол се прилага в извън болнични условия, пациентът не трябва да се освобождава до пълното възстановяване от анестезията и трябва да бъде съпроводен от отговорен придружител.

Калипсол се съобщава като лекарство, към което може да се привикне. Ако се прилага ежедневно за няколко седмици може да се развие толеранс и зависимост към лекарството, особено при индивиди с данни за лекарствена зависимост и привикване. Следователно, употребата на Калипсол трябва да бъде стриктно съблюдавана и трябва да се предписва и прилага с внимание.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

- Кетамин потенцира невромускулния блокиращ ефект на тубокурарин, но не променя ефекта на панкурониум и сукцинилхолин.
- Барбитуратите и халогенираните хидрокарбонови инхалационни анестетици (енфлуран, халотан, изофлуран, метоксифлуран) могат да удължат възстановителния период от анестезията, в следствие съвместното приложение с Калипсол.
- Калипсол инжекции е съвместим с други анестетици и мускулни релаксанти.
- При тиреоидна терапия може да се появи повишаване на кръвното налягане и тахикардия.
- В случай на съвместно приложение на аминофилин и кетамин, прагът на припадъците може да се понижи.

4.6. Бременност и кърмене

Калипсол преминава плацентарната бариера. Това трябва да се има в предвид при хирургични акушерски интервенции при бременни. Не са провеждани контролирани клинични проучвания при бременност, с изключение на



приложението при хирургични интервенции при цезарово сечение или нормално раждане. Безопасността при употреба по време на бременност и кърмене не е установена и поради това, приложението в тези случаи не се препоръчва.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират, да не управляват опасни машини или да не извършват рисковани дейности за 24 часа или повече след анестезията.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Сърдечно-съдови

Често се наблюдава преходно повишаване на кръвното налягане и пулсовата честота след приложение на кетамин хидрохлорид. Наблюдавани са също хипотония и брадикардия. Може да настъпи също и аритмия. Средните стойности на повишаване на кръвното налягане са в границите на 20 до 25 процента от стойността му преди анестезията. В зависимост от състоянието на пациента, това повишаване на кръвното налягане може да бъде преценено като нежелана лекарствена реакция или като позитивен ефект.

Дихателна система

Дихателна депресия или апнея могат да настъпят след бързо интравенозно приложение на високи дози кетамин хидрохлорид. Наблюдавани са ларингоспазъм и други форми на обструкция на дихателните пътища по време на анестезия с кетамин хидрохлорид.

Зрителни

След приложение на кетамин хидрохлорид могат да се появят диплопия и нистагъм. Също така може да се наблюдава и слабо повишаване на очното налягане.

Психични

Има съобщения, че кетамин предизвиква появата на различни симптоми, сред които, но не само: проблиясъци, халюцинации, дисфория, безпокойство, безсъние или дезориентация. По време на периода на възстановяване от анестезията, при пациента може да настъпи делириум, характеризиращ се с ярки сънища (приятни или неприятни), с или без психомоторна активност, проявяваща се с обърканост и нерационално поведение. Фактът, че тези нежелани лекарствени реакции се наблюдават по-рядко при млади пациенти (на 15 или под 15-годишна възраст), прави Калипсол приложим особено в детската анестезиология. Тези реакции се наблюдават също по-рядко при пациенти в напреднала възраст (над 65 години). Честотата на поява на реакциите намалява след придобиване на клиничен опит с лекарственото средство. Няма известни остатъчни физиологични ефекти като резултат от приложението на Калипсол.

Неврологични

При някои пациенти може да се прояви повишен мускулен тонус, проявяващ се с тонични и клонични движения, понякога подобни на гърчове. Тези движения не



са проява на възвръщане на съзнанието и не са показани за приложение на допълнителни дози анестетик.

Гастро-интестинални

Наблюдавани са анорексия, гадене и повръщане, но не са често срещани и обикновено не са тежки. По-голямата част от пациентите могат да приемат течности през устата непосредствено след възстановяване на съзнанието.

Реакции на свръхчувствителност

Има съобщения за случаи на анафилаксия.

Рядко се съобщава за локална болка и екзантем на мястото на инжектирането. Съобщава се също за преходна еритема и/или морбилиформен обрив. Повишена саливация водеща до затруднено дишане може да се появи, освен в случаите в които се използва антисialogога.

4.9. Предозиране

Предозиране на кетамин хидрохлорид може да доведе до респираторна депресия. В този случай трябва да се проведе асистирана вентилация. Механичното подпомагане на дишането ще подпомогне адекватната кислородна сатурация на кръвта и отстраняването на въглеродния диоксид, което е за предпочитане пред приложението на аналептици.

Калипсол има широки граници на безопасност; няколко примера на неумишлено предозиране на Калипсол (до 10 пъти над обичайно препоръчаното количество), след което е последвало продължително, но напълно възстановяване на съзнанието.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: N01A X03

Кетамин предизвиква така нареченото "дисоциативно" анестетично състояние, което се описва като функционална и електрофизиологична дисоциация между таламо-неокортикалната и лимбичната системи. Уникалното клинично анестетично състояние, предизвикано от кетамин, се характеризира като състояние на каталепсия, при което очите остават отворени с бавен нистагъм, докато корнеалният рефлекс и рефлексът на светлина остават незасегнати. При наличие на подходяща хирургична анестезия са отбелязани в различна степен повишен тонус и от време на време волеви движения, несвързани с болковата стимулация. Преценката на адекватността на анестезията основно се състои от отбелязване на наличие или отсъствие на целенасочен отговор на болковите стимули. Малки промени в ЦНС настъпват дори след субанестетични дози кетамин. Тези промени могат да повлияят възможността за мисловна организация и ориентация в околната среда по време на възстановителния период.

5.2. Фармакокинетични свойства

Биотрансформацията на кетамин включва N-деалкилиране (метаболит I), хидроксилиране на циклохексеновия пръстен (метаболити III и IV), свързване с



глюкуронова киселина и дехидратация на хидроксилираните метаболити за образуване на циклохексеново производно (метаболит II).

След интравенозно приложение концентрацията на кетамин показва начално снижаване (алфа фаза), продължаващо около 45 минути с време на полуживот от 10 до 15 минути. Тази първа фаза отговаря клинично на анестетичния ефект на лекарственото средство.

Анестетичният ефект завършва посредством обратно разпределение от ЦНС към по-бавно достигащите равновесие периферни тъкани и чрез биотрансформация в черния дроб до метаболит I.

Този метаболит е с активност около 1/3 в сравнение с кетамин.

Терминалното време на полуживот на кетамин (бета фаза) е 2,5 часа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Стойностите на интраперитонеалните LD₅₀ са 275 mg/kg при новородени мишки, 209 mg/kg при недоносени мишки и 246 mg/kg при възрастни мишки.

При плъхове стойностите на интраперитонеалните LD₅₀ са 146 mg/kg при новородени, 170 mg/kg за групите на недоносените и 299 mg/kg за възрастните плъхове.

Стойностите на интравенозните LD₅₀ са 68,4 mg/kg при плъхове и 59,7 mg/kg при маймуни.

Локално дразнене

Няма доказателства за локално увреждане, свързано с лекарственото средство, когато кетамин е въвеждан интравенозно или интраартериално при плъхове и кучета. Клиничният опит е показал, че локалните реакции на мястото на инжектиране при хора са редки.

Хронична токсичност

При плъхове след въвеждане на интравенозна доза от 2,5 до 10 mg/kg кетамин дневно в продължение на 6 седмици е наблюдавано само леко намаляване на приема на храна и умерено намаление на прираста на тегло, което е зависимо от дозата при мъжките, но не и при женските животни.

Редовното проследяване на лабораторните данни и находките от крайната аутопсия не е доказало токсични ефекти, свързани с лекарственото средство. Загубата на тегло при кучета, третирани с интрамускулни дози кетамин до 40 mg/kg дневно за 6 седмици, вероятно се е дължало на общото потискане на физическата активност, предизвикано от лекарственото средство.

Не са наблюдавани промени в хематологичните параметри или в хемопоезата. Повишение на стойностите на серумния холестерол, уреята, алкалната фосфатаза и трансaminaзите са най-често срещани при животни, получавали високи дози. Тези стойности се възвръщат в нормалните граници след завършване на периода на третиране с лекарственото средство. Променените стойности могат да бъдат свързани с временната анорексия и загубата на тегло. Хистологичните промени не са били значими. При маймуни, анестезирани за 3 до 6 часа два пъти седмично в продължение на 4 до 6 седмици, са наблюдавани малки повишения на CUE и



различни промени в общия брой на левкоцитите и неутрофилните клетки при диференциалното броене.

Репродукционни изследвания

Не е имало забележим неблагоприятен ефект върху майката или малките, когато на бременни женски кучета са прилагани по 25 mg/kg кетамин интрамускулно два пъти седмично в продължение на триседмичен период, през всяко тримесечие от бременността.

Когато е прилаган кетамин при плъхове през размножителния период, в периода на органогенезата и перинаталния период в дози от 10 mg до 20 mg/kg дневно интравенозно или интрамускулно, размножителната способност и състоянието на поколението не са се различавали значимо от контролните животни, инжектирани със солев разтвор.

Не е имало предизвикан от лекарственото средство ефект върху поколението, когато на оплодени зайци е прилаган кетамин в доза 20 mg/kg дневно интрамускулно през периода на органогенезата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Benzethonium chloride, sodium chloride, water for injections.

6.2. Несъвместимости

Калипсол инжекционен разтвор е съвместим с други анестетици и мускулни релаксанти.

Барбитуратите са химически несъвместими с кетамин хидрохлорид, поради което не трябва да бъдат прилагани едновременно в една и съща спринцовка.

Ако е наложително да се използва едновременно с диазепам, лекарствата трябва да се прилагат поотделно и не трябва да се смесват в едно и също средство за инжектиране (спринцовка или инфузия).

6.3. Срок на годност

5 години

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, защитен от светлина.

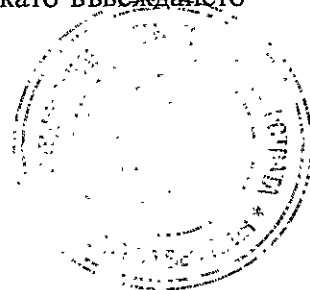
6.5. Данни за опаковката

10 ml кафяв инжекционен флакон с ръб от хидролитичен клас I с инжекционна гумена запушалка за разтвори и комбинирана капачка flip-off.

5 флакона са опаковани в съгваема картонена кутия.

6.6. Препоръки при употреба/манипулиране

Лекарственото средство трябва да се прилага от анестезиолог, като въвеждането трябва да се извършва за не по-малко от 60 секунди.



7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Ltd.
1103 Budapest X., Hungary
Gyömrői út 19-21

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010304

9. ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

26.03.2001

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ОБРАБОТКА НА ТЕКСТА

25.07.2006

