

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 11-1138 03.12.2004г.
5/25.09.07

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

ARDUAN lyophilisate and solvent for solution for injection 4 mg/ 2 ml
АРДУАН лиофилизат и разтворител за инжекционен разтвор 4 mg/ 2 ml

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Pipecuronium bromide 4 mg за всеки флакон

За помощните вещества, виж б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Леофилизат и разтворител за инжекционен разтвор. Бял, почти бял леофилизат.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични индикации

Ардуан е показан:

- Като компонент от обща балансирана анестезия, за осигуряване на обратима мускулна релаксация по хирургични индикации
- Като един от компонентите за адаптиране на пациента към изкуствена вентилация на белите дробове.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Както при всички други невромускулни блокери, дозирането на Ардуан трябва да се определя индивидуално за всеки пациент.

Видът на анестезията, очакваната продължителност на хирургичната интервенция, възможните взаимодействия с други лекарства, приложени преди или по време на анестезията, придружаващи заболявания и моментното състояние на пациента оказват влияние при определяне на дозата.

Препоръчително е използването на периферен невростимулатор за мониториране на невромускулния блок, както и периода на възстановяването.

Ардуан се прилага като начална венозна болусна доза, последвана от фракционирано въвеждане на поддържащи мускулната релаксация дози, или перфузионно дозирано поддържане в зависимост от необходимата продължителност.

Подобно на другите невромускулни блокери, Ардуан трябва да се прилага единствено от квалифициран специалист и наличие на съответно оборудване.

Следните дози могат да служат като изходно ръководство за начална и поддържаща доза на Ардуан, чрез която се осигурява подходящата мускулна релаксация за хирургия със средна или голяма продължителност при балансирана анестезия с или без използване на Ардуан за улесняване на ендотрахеалната интубация.

Възрастни



Начални дози на Ардуан за интубация и последваща хирургия

Препоръчителни дози: 0.08-0.1 mg/kg телесно тегло.

При тези дози се постигат условия за добра до отлична интубация в рамките на 150-180 секунди, като мускулната релаксация трае приблизително 60-90 минути.

Начални дози на Ардуан за хирургия след интубация със сукцинилхолин

Препоръчителни дози: 0.05 mg/kg телесно тегло.

С тази доза релаксацията на скелетната мускулатура трае 30-60 минути.

Дози на Ардуан за поддържане на мускулната релаксация

Препоръчителни дози: 0.01-0.02 mg/kg телесно тегло.

Тези поддържащи дози удължават адекватната за хирургия мускулна релаксация приблизително за 30-60 минути.

На пациенти с *бъбречна недостатъчност* не се препоръчват дози над 0.04 mg/kg телесно тегло. (Може да настъпи удължаване на ефекта).

Деца и новородени

В случай на комбинирана балансирана анестезия при деца се препоръчват дози за мускулна релаксация 0.08-0.09 mg/kg тегло.

При новородени се препоръчват дози, по-ниски от препоръчителните за деца, т.е. 0.05-0.06 mg/kg тегло.

Тези дози осигуряват необходимата мускулна релаксация за хирургична дейност с продължителност 25-35 минути. При необходимост може да бъде удължена за следващи 25-35 минути чрез допълнително приложение на 1/3 от началната доза.

Удължен невромускулен блок може да се очаква в случаите:

- При пациенти с наднормено телесно тегло. Препоръчва се приложение на доза, изчислена според идеалното телесно тегло.
- При едновременно използване с инхалационни анестетици. В този случай дозите на Ардуан трябва да бъдат намалени.
- Ендотрахеална интубация със сукцинилхолин. Ардуан трябва да се приложи след изчезване на клиничните ефекти на сукцинилхолина поради вероятност от комбиниране на деполяризиращия и недеполяризиращия невромускулен блок.
- Както при други недеполяризиращи средства, приложени след сукцинилхолин за интубация, времето за настъпване на невромускулния блок с Ардуан може да бъде скъсено, а максималната и общата продължителност на действие - удължени.

Неутрализиране на ефекта

Предизвиканата от Ардуан невромускулна блокада обикновено се преустановява спонтанно. Остатъчната мускулна релаксация може да се неутрализира бързо чрез комбинирано приложение на инхибитори на ацетилхолинестеразата (1-3 mg неостигмин и 0.5-1.25 mg атропин или с 10-30 mg галантамин).

Изчерпването на невромускулния блок се установява чрез мониториране при използване на периферен невростимулатор или чрез обичайни клинични тестове. При необходимост антагонистът на Ардуан може да се приложи повторно.

4.3. Противопоказания



Ардуан е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към лекарството (пипекурониум и/или бромни йони).

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

- ◆ Тъй като Ардуан предизвиква релаксация и на дихателната мускулатура, до възстановяване на спонтанното дишане са необходими условия и провеждане на изкуствена вентилация на белите дробове при пациентите, третирани с Ардуан.
- ◆ Ардуан се прилага в условията на осигурен специализиран екип и наличност на средства за интубация, механична вентилация, кислородотерапия и антагонисти.
- ◆ Има съобщения за анафилактични и хистаминоидни реакции към невромускулни блокери. Въпреки че няма такива съобщения за Ардуан, винаги трябва да се вземат предпазни мерки за овладяване на такива реакции, в случай че възникнат.
- ◆ Ардуан няма сърдечно-съдови ефекти в рамките на миопаралитичните дози.
- ◆ Ардуан не въздейства на вегетативната нервна система. Поради въздържане от медикация с атропин или други ваголитични продукти по индикации на хирургичното заболяване, по време на анестезията могат да се появят вагусови реакции, провокирани от използването на анестетици с известни вагостимулиращи ефекти или от хирургичното дразнене. Показанията за въздържане от ваголитична медикация не са абсолютни и по време на екстремни вагусови реакции приложението им може да е животоспасяващо.
- ◆ С оглед да се избегне предозиране и да се направи адекватна оценка за възстановяването на невромускулното предаване и мускулната сила, се препоръчва мониториране на блокиращите ефекти на Ардуан върху невромускулното предаване чрез периферен нервен стимулатор при всички пациенти със заболявания, за които е известно, че променят фармакологичните ефекти на това вещество.

Следните болестни състояния могат да повлияят фармакокинетиката и/или невромускулния блокиращ ефект на Ардуан:

Бъбречна недостатъчност

Продължителността на невромускулния блок от Ардуан и времето за възстановяване могат да бъдат удължени при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Невромускулни заболявания

При пациенти с невромускулни заболявания Ардуан трябва да се използва с внимание, тъй като са възможни както удължаване, така и скъсяване на невромускулния блок. При пациенти с миастения гравис или миастеничен синдром (Eaton Lambert syndrome) може да се очаква нестандартен отговор. При такива пациенти се препоръчва предоперативно оптимизиране на лечението с антихолинестеразни средства от специалист с опит и квалификация в тази област. Да не се използват недеполяриращи миорелаксанти за ендотрахеална интубация. Препоръчват се неколккратно по-ниски дози Ардуан, тъй като тези пациенти са в "авто-невромускулен блок". Не се препоръчва паралелно прилагане



на анестетици и лекарствени продукти, влияещи върху невромускулното предаване (бензодиазепини). Антихолинестеразните продукти в края на операцията да се прилагат 10-15 минути преди очаквания ефект. Необходимо е планирано удължаване на следоперативното изкуствено вентилиране на белите дробове на пациентите. Преминаването към спонтанно дишане да става при мониториране на невромускулния блок и параметрите на дишането.

Чернодробни заболявания

Ардуан може да се използва при чернодробни заболявания само ако възможната полза от приложението превишава възможния риск.

Малигнена хипертермия

Няма съобщения за предизвикана от Ардуан малигнена хипертермия при хора. Тъй като Ардуан никога не се прилага самостоятелно и тъй като честотата на малигнена хипертермия по време на анестезия е възможна даже при отсъствие на познати отключващи агенти, клиницистите трябва да познават много добре ранните симптоми, потвърждаващата диагноза и лечението на малигнената хипертермия преди да започнат използването на който и да е анестетик. При изследване върху чувствителни към малигнена хипертермия свине приложението на Ардуан не се свързва с развитие на малигнена хипертермия.

Други

Както при други невромускулни блокери, по възможност трябва да се коригират електролитните нарушения, промените в рН на кръвта или дехидратацията.

Хипотермията може да удължи ефекта.

Хипокалиемия, дигитализация, диуретична терапия, хипермагнезиемия, хипокалциемия (трансфузия), хипопротеинемия, дехидратация, ацидоза, хиперкапнея и кахексия могат да усилят или удължат ефекта.

Подобно на други недеполяризиращи миорелаксанти, Ардуан може да намали парциалното тромбoplastиново и протромбиново време.

Само прясно приготвени разтвори могат да се прилагат.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Следните лекарства могат да повлияят величината и/или продължителността на действие на недеполяризиращите невромускулни блокери:

I. Усилване и/или удължаване на действието

- инхалационни анестетици (халотан, метоксифлуран, диетилов етер, енфлуран, изофлуран, циклопропан)
- интравенозни анестетици (кетамин, фентанил, пропанидид, барбитурати, етомидат, гама-хидроксibuтират)
- високи дози локални анестетици
- други недеполяризиращи мускулни релаксанти, предхождащи приложението на сукцинилхолин
- някои антибиотици (аминогликозидни и полипептидни антибиотици, имидазол, метронидазол и др.)
- диуретици, бета-адренергични блокери, тиамин, MAO-инхибитори,



гуанидин, протамин, фенитоин, алфа-адренергични блокери, калциеви антагонисти, магнезиеви соли

повечето антиаритмични средства, включително хинидин и венозен лидокаин, увеличават блока, предизвикан от недеполяризиращите мускулни релаксанти.

II. Изменение на действието

Предварително продължително приложение на кортикостероиди, неостизмин, едрофониум, пиридостигмин, норадреналин, азатиоприн, теофилин, калиев хлорид, натриев хлорид и калциев хлорид, приложени преди хирургичната интервенция. Деполяризиращите мускулни релаксанти отслабват действието на недеполяризиращите.

III. Непредвидим отговор

Деполяризиращи мускулни релаксанти, приложени след въвеждането на пипекурониев бромид, могат да предизвикат потенциране или отслабване на невромускулната блокада (в зависимост от доза, време на приложение и индивидуална свръхчувствителност).

IV. Други

Не се препоръчва смесването на Ардуан с други разтвори или лекарства в една и съща спринцовка или инфузионна банка.

4.6. Бременност и кърмене

Недостатъчни са данните за използване на Ардуан при бременни животни или хора, за да може да се определи потенциалната вреда за фетуса. Ардуан трябва да се прилага при бременни жени след като лекуващият лекар вземе решение, че ползата надвишава риска.

Цезарово сечение

От клинични изследвания с Ардуан като съпровождащ обща анестезия при цезарово сечение е очевидно, че Ардуан не повлиява Аргаг-нивата, мускулния тонус и сърдечно-съдовата адаптация на фетуса. Няма доказателства, че е наблюдавана каквато и да е друга нежелана лекарствена реакция при новороденото.

Фармакокинетични изследвания на Ардуан показват, че много малки количества пипекурониев бромид преминават плацентарната бариера и достигат кръвта в пъпната връв.

Няма налични данни за приложението на Ардуан по време на лактация

Предупреждение

Тъй като магнезиевите соли увеличават невромускулния блок, възстановяването от невромускулен блок, предизвикан от мускулни релаксанти, може да бъде незадоволително при пациентки, получаващи магнезиев сулфат за токсикоза на бременността.



4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е препоръчително, пациентът да шофира или да работи с опасни машини до 24 часа след прекратяване ефекта на мускулна релаксация на Ардуан.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Има съобщения за анафилактични и хистаминоидни реакции към невромускулни блокери.

Въпреки че в този аспект липсват доказателства за Ардуан, винаги трябва да се вземат предпазни мерки за овладяване на такива реакции, в случай че възникнат.

Особено в случай на известна предишна анафилактична реакция към невромускулен блокер, специално внимание се изисква при приложението на Ардуан, тъй като има съобщение за алергична кръстосана реактивност между невромускулните блокери.

В доза до 0.10 mg/kg телесно тегло Ардуан няма ганглиоблокиращи или ваголитични ефекти, възможен е само слаб ефект върху сърдечно-съдовата система, кръвното налягане или сърдечната честота. Брадикардия и спадане на кръвното налягане могат да се появят при пациенти, които са третирани с халотан или фентанил по време на анестезията.

Ардуан не освобождава хистамин, поради което анафилактични реакции могат да се проявят само в редки случаи.

Във връзка с пипекурониум бромид са съобщавани много рядко (<1/10,000) следните нежелани лекарствени реакции:

рSOC-IAO (MedDRA 7.0)	PT (MedDRA 7.0)
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция
Сърдечни нарушения	Брадикардия
Изследвания	Понижено кръвно налягане

4.9. Предозиране

В случай на предозиране и удължен невромускулен блок пациентът трябва да остане на механична вентилация до спонтанно възстановяване на дишането. Холинестеразен инхибитор като антидот (напр. неостигмин, пиридостигмин, едрофониум) в подходящи дози трябва да се приложи във възстановителния период при мониториране и внимателна преценка на възможностите на спонтанното дишане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Мускулни релаксанти, средства с периферно действие

АТС код: M03A C06

Ардуан е недеполяриращ невромускулен блокер.

Ардуан блокира предаването между окончанието на моторния нерв и напречнообраздената мускулатура в конкуренция с ацетилхолина чрез свързване с никотиновите рецептори, локализирани в моторната плочка на напречнообраздената мускулатура.

За разлика от деполаризиращите невромускулни блокери като сукцинилхолин, Ардуан не предизвиква мускулни фибрилации.

Ардуан няма хормонална активност.

Приложението на ацетилхолинестеразни инхибитори като неостигмин, пиридостигмин или едропониум премахват ефекта на невромускулния блок, предизвикан от Ардуан.

Ефектът на Ардуан да блокира невромускулното предаване е високо селективен за напречнообраздената мускулатура. Ардуан няма нито ганглиоблокираща, нито ваголитична или симпатомиметична активност, даже при нива на дозите няколко пъти по-високи от ED₉₀ (дозата, необходима за получаване на 90% потискане на мускулния отговор (twitch height) при електрическо дразнене EMG). Досега не са наблюдавани сърдечно-съдови ефекти от Ардуан.

Доза-отговор изследвания показват, че ED₅₀ (дозата, необходима за получаване на 50% потискане на мускулния отговор (twitch height)) и ED₉₀ за Ардуан при балансирана анестезия са съответно 0.03 и 0.05 mg/kg телесно тегло. Дозата от 0.05 mg/kg телесно тегло осигурява адекватна мускулна релаксация за различни хирургични интервенции със средна продължителност 40-50 минути.

Времето от приложението до настъпването на максимален невромускулен блок (onset-time: начално време, време за настъпване на ефекта) зависи от приложената доза и варира от 1.5 до 5 минути. Най-кратко е времето до настъпване на ефекта при дози до 0.07-0.08 mg/kg телесно тегло. По-нататъшно увеличение на дозата води до по-малко скъсяване на onset-time, но значимо удължава действието.

5.2. Фармакокинетични свойства

Плазменият полуживот на пипекурониум по време на разпределителната фаза е приблизително 3.6 (± 2.5) минути след венозно приложение на доза 0.07 mg/kg телесно тегло, при халотанова анестезия. Обемът на разпределение при условия на равновесие е 300 (± 78) мл/kg. Средният елиминационен полуживот на пипекурониум е около 121 (± 45) минути, а плазменият клирънс е приблизително 2.4 (± 0.5) мл/мин./kg; при невролептаналгезия тези стойности са съответно 7.6, 353, 161 и 1.8.

Пипекурониум се екскретира предимно чрез бъбреците, главно като непроменен пипекурониум.

Кумулативните ефекти на повторни поддържащи дози са незначителни, или липсват, когато са дадени при 25 % възстановяване на мускулния отговор (twitch height), като тези дози са между 0.01 и 0.02 mg/kg.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Токсикологичният потенциал на пипекурониум е изследван в детайлни проучвания за остра токсичност и мултидозови проучвания при различни видове лабораторни животни за периоди до 4 седмици.

Наблюдаваните промени от приложението на лекарството представляват разширение на фармакологичните действия на веществото, приложено във високи дози. Допълнително, при повечето изследвания, проведени върху кучета и котки, са използвани животни под анестезия и изкуствена вентилация. При тези условия някои сърдечно-съдови промени са установени преди приложението на пипекурониум и когато е приложен по време на анестезията. След еднократно приложение на пипекурониум са наблюдавани различни промени: допълнителна тахикардия при котки, получили доза от 4000 mcg/kg. При кучета сърдечната честота леко намалява след кумулативна доза от 3720 mcg/kg, а значима брадикардия е наблюдавана след обща доза от 14880 mcg/kg.

Мултидозови проучвания при кучета и котки показват малко на брой ефекти, свързани с веществото. Леки промени в ЕКГ са установени при най-високите използвани дози; тези промени са обикновено резултат на продължителна обща анестезия.

Възможностите за токсичност върху репродукцията са проучени върху 2 Segment II изследвания на пипекурониум върху плъхове; не е наблюдавана тератогенност, фетотоксичност или ембриотоксичност.

Не е наблюдаван мутагенен потенциал на веществото при стандартен пакет от тестове при бактерии и бозайници.

Установено е, че пипекуроният е съвместим с човешка кръв и с еритроцитна суспензия; няма опалесценция, флокуляция или хемолиза. Веществото не предизвиква локална непоносимост при инжектиране във вена от опашка на плъх и не причинява малигна хипертермия след приложение върху чувствителни свине.

Пипекурониум се понася добре от животински видове в дози, няколко пъти по-високи от използваните при човек. Данните от тези изследвания обикновено съвпадат с известните фармакологични свойства на лекарството.

Не е наблюдавано локално дразнене след еднократно интравенозно, интраартериално и паравенозно приложение на Ардуан в доза 0.2 ml/ на заек при бели новозеландски зайци от двата пола.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Lyophilisate: mannitol.

Solvent: sodium chloride, water for injections

6.2. Несъвместимости



Няма данни.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява в хладилник, между 2 и 8°C, защитен от светлина.

6.5. Данни за опаковката

Лиофилизат: инжекционен флакон от безцветно стъкло с ръб, инжекционна гумена запушалка и комбинирана капачка FLIPP-OFF.

Разтворител: ампула 2 мл от безцветно стъкло, с бял пръстен за чупене.

25 флакона + 25 ампули-разтворител са опаковани в съгъваема картонена кутия.

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални изисквания.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Ltd.

1103 Budapest X., Gyömrői út 19-21, Hungary

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010586

9. ПЪРВА РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 09.04.1984

Дата на последно подновяване: 14.06.2001

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

4 юли 2007

