

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ардуан 4 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
Arduan 4 mg powder and solvent for solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон прах за разтворител за инжекционен разтвор съдържа 4 mg пипекурониев бромид (pipesuronium bromide). След разтваряне с 2 mL разтворител 1 mL разтвор съдържа 2 mg пипекурониев бромид.

Помощно вещество с известно действие:

Всеки милилитър разреден разтвор съдържа приблизително 35 mg натрий (натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) разтвор за инжекция).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.
Лиофилизат: Бял, почти бял лиофилизат.
Разтворител: Бял, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ендотрахеална интубация и скелетно-мускулна релаксация по време на обща анестезия. Може да се използва по време на различни хирургични операции, при които е необходима мускулна релаксация с продължителност над 20-30 минути. Като един от компонентите за адаптиране на пациента към изкуствена вентилация на белите дробове (напр. в отделенията за интензивно лечение).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Подобно на 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 лекарствени продукти, приложени преди или по време на анестезията, придружаващи заболявания и моментното състояние на пациента трябва да се вземат предвид. Препоръчително е използването на периферен невростимулатор за мониториране на невромускулния блок..

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20010586
Разрешение №	B 6 / H A 1 / H p - 2 9780
Одобрение №	22 - 07 - 2020



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 със или без използване на Ардуан за улесняване на ендотрахеалната интубация.

Възрастни

Препоръчителни дози при възрастни:

- Начални дози за интубация и последваща хирургия
Препоръчителни дози: 0,06 до 0,10 mg/kg телесно тегло в зависимост от продължителността на хирургичната операция, както и от анестетичното средство, използвано по време на операцията и състоянието на пациента. 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 за мускулна релаксация за хирургична операция след интубация със сукцинилхолин
Препоръчителни дози: 0,05 mg/kg телесно тегло.
При тази доза мускулната релаксация продължава от 30 до 60 минути.
- Дози за поддържане на мускулната релаксация
Препоръчителни дози: 0,01-0,02 mg/kg телесно тегло.
Тези поддържащи дози осигуряват подходяща за хирургически интервенции мускулна релаксация приблизително за 30-60 минути.

Специални популации

Педиатрична популация

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.

Бъбречна недостатъчност

При пациенти с бъбречна недостатъчност не се препоръчват дози над 0,04 mg/kg телесно тегло. (Може да настъпи удължаване на действието).

Удължен невромускулен блок

Удължен невромускулен блок може да се очаква в случаите:

- При пациенти с наднормено телесно тегло и затлъстяване. (При прилагане на дозата, трябва да се вземе предвид идеалното телесно тегло).



- При едновременно използване с инхалационни анестетици. (Дозите на Ардуан може да бъдат намалени).
- Ендотрахеална интубация след приложение на сукцинилхолин. (Ардуан трябва да се приложи след изчезване на клиничните ефекти на сукцинилхолин. Подобно на други недеполязиращи мускулни релаксанти, приложени след депполязиращ мускулен релаксант, времето за настъпване на невромускулния блок с Ардуан може да бъде скъсено, а максималната продължителност на действие да бъде удължена.)

Неутрализиране на ефекта

При блокада от 80-85%, измерена чрез периферен невростимулатор, в случай на частична блокада, определена на базата на клинични симптоми, ефектът на мускулно релаксиране може да бъде неутрализиран чрез прилагане на 1 до 3 mg неостигмин, комбиниран с 0,5 - 1,25 mg атропин или с 10-30 mg галантамин.

Начин на приложение:

Ардуан трябва да се прилага интравенозно.

Трябва да се използва само пряко приготвен разтвор.

Ардуан не трябва да се смесва с други разтвори или лекарствени средства в една спринцовка или банка.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- Поради ефекта на Ардуан върху дихателната мускулатура, той може да се прилага само при осигурен специализиран екип за изкуствена вентилация и на средства за изкуствена вентилация.
- Анафилактични и анафилактоидни реакции към невромускулни блокери са съобщавани в литературата. Въпреки че има само няколко подобни случаи, съобщавани за Ардуан, лекарственият продукт трябва да се прилага само в условия, където такива реакции може да бъдат овладени веднага.
- Ардуан няма значими сърдечно-съдови ефекти в рамките на миопаралитичните дози. Малки, клинично незначими промени (обикновено понижаване) на сърдечната честота, систолното и диастолното налягане и сърдечния дебит може да се появят. Тези промени вероятно са свързани с действието на други лекарства (фентанил, тиопентал, халотан), използвани едновременно при въвеждането в анестезия.
- Известното действие на прилаганите ваголитични продукти като премедикация и техните дози трябва да се има предвид. (Обикновено, вагостимулиращият ефект на едновременно използваните анестетици и типа на хирургичната интервенция, трябва да бъдат взети предвид).
- Препоръчва се използването на периферен нервен стимулатор при пациенти със заболявания, за които е известно, че променят ефекта на Ардуан. Това може да помогне да се избегне предозиране и да се оцени възстановяването на нервно-



мускулната трансмисия.

Следните болестни състояния могат да повлияят фармакокинетиката и/или мускулния релаксиращ ефект на Ардуан:

Бъбречно увреждане

Продължителността на действие на Ардуан и времето за възстановяване са удължени при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Невромускулни нарушения

При пациенти с невромускулни нарушения Ардуан трябва да се използва с внимание, тъй като са възможни както удължаване, така и скъсяване на действието му. При пациенти с миастения гравис или миастеничен синдром (Lambert-Eaton syndrome), дори и ниска доза Ардуан може да доведе до значим отговор. Затова при такива пациенти се препоръчва да се обмисли прилагане на много ниска доза пипекурониев бромид. 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 недеполяризиращи миорелаксанти за ендотрахеална интубация. 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.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на пипекурониум е подобна при пациенти с нормална чернодробна функция и при тези с цироза на черния дроб. При цироза на черния дроб, появата на невромускулното блокиращо действие на пипекурониум може да бъде удължено, при което продължителността на клиничната релаксация остава непроменена. Може да се появи удължаване на елиминационния полуживот при екстрахептална холестаза, предимно поради повишаване на обема на разпределение.

Малигнена хипертермия

Малигнена хипертермия не е съобщавана при приложение на Ардуан нито при експериментални, нито при клинични условия. Тъй като мускулните релаксанти не се прилагат никога като самостоятелно лечение, както и че малигнената хипертермия по време на анестезия е възможна дори и при отсъствие на известни провокиращи агенти, лекарите трябва да познават ранните симптоми, методите за диагностициране, както и лечението на малигнената хипертермия.

Други

Както при други невромускулни блокери, по възможност трябва да се коригират киселинно-основния баланс и електролитната хомеостаза преди прилагането на анестезия.

Хипотермията може да удължи ефекта на Ардуан.

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



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

Тъй като магнезиевите соли може да усилят невромускулната блокада, възстановяването от невромускулната блокада, индуцирана от мускулни релаксанти, може да не е задоволителна при жени, приемащи магнезиев сулфат за токсикоза на бременността. При такива случаи се препоръчва прилагане на периферен нервен стимулатор.

Помощно вещество

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на една ампула разтворител, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Следните лекарствени продукти могат да повлияят действието на Ардуан:

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 и химиотерапевтици (аминогликозидни и полипептидни антибиотици, имидазол, метронидазол и др.);
- диуретици, бета-рецепторни блокери, тиамин, МАО-инхибитори, гуанидин, протамин, фенитоин, алфа-рецепторни блокери, калциеви антагонисти, магнезиеви соли;
- повечето антиаритмични средства, включително хинидин и венозен лидокаин, увеличават блока, предизвикан от недеполяризиращите мускулни релаксанти.

Отслабване на действието

Хронично приложение на кортикостероиди, неостигмин, едрофониум, пиридостигмин, норадреналин, азатиоприн, теофилин, калиев хлорид, натриев хлорид и калциев дихлорид, приложени преди прилагане на Ардуан.

Малки дози пипекурониев бромид, приложени преди сукцинилхолин, за предотвратяване на фибрилациите, понижават действието на сукцинилхолин.

Потенциране или отслабване на действието

Предварително приложени депполяризиращи мускулни релаксанти (в зависимост от дозата, времето на приложение и индивидуалната чувствителност).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност



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 само ако 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 показват, че много малки количества пипекурониев бромид преминават плацентарната бариера и достигат кръвта в пъпната връв.

Кърмене

Няма налични данни при хора за приложението на Ардуан по време на периода на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В рамките на 24 часа след края на ефекта на мускулна релаксация на Ардуан, не се препоръчва пациентът да шофира или да работи с опасни машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите реакции е представена, както следва:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

Много редки ($< 1/10\,000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Следните нежелани реакции са съобщавани при пипекурониев бромид.

Системо-органични класове	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Анафилактични реакции*	
Сърдечни нарушения**		Брадикардия
Съдови нарушения		Понижено кръвно налягане

* Анафилактични реакции могат да се появят по принцип при недеполяризиращи невромускулни блокиращи средства.

Въпреки че само няколко случая на анафилактични реакции са съобщавани при приложение на Ардуан, подходяща апаратура и лекарства трябва винаги да бъдат налични.

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



Освобождаване на хистамин и хистамин-подобни реакции: Ардуан в дози до 100 mcg/kg не освобождава хистамин.

**** Ардуан има слаб ефект върху сърдечно-съдовата система. Може да възникнат малки, клинично незначими промени (обикновено понижаване) на сърдечната честота, систолното и диастолното налягане и сърдечния дебит. Тези промени вероятно са свързани с действието на други лекарства (фентанил, тиопентал, халотан), използвани едновременно при въвеждането в анестезия. Пипекурониев бромид няма ганглиоблокиращо, ваголитично или симпатикомиметично действие.**

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

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 (напр. неостигмин, пиридостигмин, едрофониум) в подходящи дози трябва да се приложи като антидот във възстановителния период. Дишането трябва да бъде внимателно проследявано до задоволително възстановяване на спонтанното дишане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Мускулни релаксанти, средства с периферно действие, АТС код: M03AC06

Механизъм на действие

Ардуан е недеполяриращ невромускулен блокер с продължително действие. Той блокира предаването между окончанието на моторния нерв и напречноабраздената мускулатура в конкуренция с ацетилхолина чрез свързване с никотиновите рецептори, локализирани в моторната плочка на напречноабраздената мускулатура. Приложението на ацетилхолинестеразни инхибитори като неостигмин, пиридостигмин или едрофониум премахват ефекта на невромускулния блок, предизвикан от Ардуан. За разлика от деполаризиращите невромускулни блокери като сукцинилхолин, Ардуан не предизвиква мускулни фибрилации.

Клинична ефикасност и безопасност

Ардуан няма хормонална активност. Той няма нито ганглиоблокираща, нито ваголитична или симпатомиметична активност, дори при дозови нива няколко пъти по-високи от ED₉₀ (дозата, необходима за 90% потискане на рецепторите).



Доза-отговор изследвания показват, че ED₅₀ и ED₉₀ за пипекурониев бромид 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 голям брой 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 ефекта.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

При интравенозно приложение на пипекурониев бромид при анестезия с халотан, следните фармакокинетични параметри относно разпределението могат да се измерят или изчислят:

Начален обем на разпределение (V_{d_c}): 67±30,2 mL/kg телесно тегло.

Обем на разпределение в стабилна фаза (V_{d_{ss}}): 309±103 mL/kg телесно тегло.

Полуживот на разпределение: 16,3±10,1 минути.

При невролептаналгезия стойностите са следните:

Обем на разпределение в стабилна фаза (V_{d_{ss}}): 353±83 mL/kg телесно тегло.

Полуживот на разпределение: 7,6 минути.

Кумулативните ефекти на повторни поддържащи дози са незначителни или липсват, когато са дадени при 25% възстановяване на мускулния отговор, като тези дози са между 0,01 и 0,02 mg/kg телесно тегло.

Елиминиране

При интравенозно приложение на пипекурониев бромид при анестезия с халотан, следните фармакокинетични параметри относно елиминирането, може да се измерят или изчислят:

Плазмен клирънс (Cl): 2,4±0,5 mL/min/kg телесно тегло

Среден елиминационен полуживот (t_{1/2b}): 137±68 минути

Средно време на задържане (MRT): 140±63 минути

При невролептаналгезия стойностите са следните:

Плазмен клирънс (Cl): 1,8±0,4 mL/min/kg телесно тегло

Среден елиминационен полуживот (t_{1/2b}): 161 минути

Пипекурониум се екскретира предимно чрез бъбреците, като 56% от приложената доза се екскретират през първите 24 часа, като от тях 75% се екскретират в непроменена форма, а остатъкът е метаболитът 3-дезацетил-пипекурониум. Пипекурониум се екскретира в жлъчката в незначителни количества.

5.3 Предклинични данни за безопасност



В проведените проучвания при животни не са наблюдавани промени по отношение на лекарствената безопасност на пипекурониум.

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 малигнена 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 новозенландски зайци от двата пола.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лиюфилизат: манитол (E421)

Разтворител: натриев хлорид, вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Ардуан не трябва да се смесва с други разтвори или лекарствени средства в една спринцовка или банка.

6.3 Срок на годност



3 години

От микробиологична гледна точка, разтворът за инфузия трябва да се използва веднага. Ако не бъде използван веднага, потребителят поема отговорността за съхранението и условията преди използване, като обикновено трябва да се използва до 24 часа, съхраняван при температура 2°C–8°C. Съхраняваният в хладилник разтвор трябва да се приведе към стайна температура преди приложение.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C).

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

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

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

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21, Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010586

9. ДАТА НА ПЪРВО 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 АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

