

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Павулон [Pavulon®] 4 mg = 2 ml, разтвор за инжекции.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

В 1 ml Павулон се съдържат 2 mg панкурониев бромид.

За ексициентите виж 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор за инжекции

4. КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА**4.1. Показания за лечение с препарата**

Павулон е показан за прилагане като допълващо средство при обща анестезия, за улесняване на трахеалното интубиране и за осигуряване на релаксация на скелетните мускули по време на хирургични операции със средно или продължително времетраене.

4.2. Дозировка и начин на приложение**Дозировка**

Както и при останалите невромускулни блокери, дозата на Павулон би следвало да се определя индивидуално при всеки пациент. При определяне на дозата трябва да се вземат пред вид метода на анестезиране, очакваната продължителността на хирургичната операция, възможните взаимодействия с други лекарствени средства, назначени преди и по време на анестезията и състоянието на пациента. Препоръчва се използване на подходяща методика за мониторинг на невромускулно блокиране, за да се следи степента на невромускулната блокада и възстановяването на пациента.

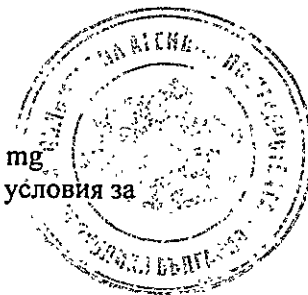
Инхалаторните анестетици действително потенцират невромускулно блокиращите ефекти на Павулон. Потенцирането обаче става клинично значимо едва когато в хода на анестезията летливите медикаментозни средства достигнат необходимите за такова взаимодействие тъканни концентрации. Следователно, уточняването на дозата на Павулон трябва да се състои в назначаването на по-ниски поддържащи дози, които да се прилагат през по-дълги интервали от време в хода на хирургичната операция под инхалаторна анестезия (виж Взаимодействие с други лекарствени средства и други типове взаимодействие).

При възрастни, като общо указание за целите на трахеална интубация и миорелаксация при хирургични намеси със средно или продължително времетраене, могат да се ползват следните препоръчителни дози.

Трахеална интубация

Стандартната доза за интубиране при рутинна анестезия е от 0,08 до 0,1 mg панкурониев бромид на килограм телесна маса. Клинично приемливите условия за

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 10811/12.05.05	
673/26.04.05	<i>[Signature]</i>



интубиране се установяват в рамките на 90 до 120 секунди след интравенозно инжектиране на панкурониев бромид в доза от 0,1 mg/kg телесна маса, или в рамките на 120 до 180 секунди, ако дозата на панкурониевия бромид е 0,08 mg/kg телесна маса. Времето за възстановяване на контролната височина на съкращението до 25 % от амплитудата ѝ, считано от момента на инжектиране на препарата, е приблизително 75 минути след прилагане на доза от 0,08 mg панкурониев бромид на килограм телесна маса и 100 минути след прилагане на дозата от 0,1 mg панкурониев бромид на килограм телесна маса.

Дозировка на Павулон за поддържане на миорелаксация

Препоръчителната поддържаща доза е от 0,01 до 0,02 mg панкурониев бромид на килограм телесна маса. С цел да се избегне кумулативният ефект, се препоръчва поддържащата доза на Павулон да се назначава само в случаите, когато височината на съкращението се е възстановила до не по-малко от 25% от контролната ѝ стойност.

Дозировка на Павулон при хирургични операции след интубиране с прилагане на суксаметониум

Препоръчваната доза е 0,04 до 0,06 mg панкурониев бромид на килограм телесна маса. В този дозов интервал, времето от интравенозното въвеждане до възстановяване на височината на съкращението до 25 % от контролната ѝ стойност е средно от 22 до 35 минути, в зависимост от приложената доза на суксаметониума. Прилагането на Павулон трябва да се отложи до клиничното възстановяване на пациента от невромускулния блок, предизвикан от суксаметониума.

Дозировка при деца

При клинични изпитания е установено, че дозовите нужди на новородените (0-1 месечна възраст) и на кърмачетата (1-12 месечна възраст) са сравними с тези на възрастните. Поради вариабилност в чувствителността към недеполяризиращи невромускулно блокиращи агенти, при новородените се препоръчва да се използва първоначална тест-доза от 0,01-0,02 mg/kg. Според публикувани данни, децата (на възраст от 1-14 години) изискват по-високи дози (около 25% повече).

Дозировка при пациенти с наднормено тегло и затлъстяване

При прилагане на пациенти с наднормено тегло или със затлъстяване (които по определение имат телесна маса, надвишаваща идеалната телесна маса с 30% или повече) дозите трябва да се редуцират, като се съобразят с идеалното телесно тегло.

Прилагане

Павулон се прилага само интравенозно, за предпочитане струйно венозно, като се въвежда през осигурения венозен път на течаща инфузия.

Подобна на другите невромускулни блокери, Павулон следва да се прилага само от опитни лекари, които са запознати с действието и употребата на този тип медикаменти, или под наблюдението на такива лекари.

4.3. Противопоказания



Предхождащи анафилактични/анафилактоидни реакции към панкурониума или към бромните йони, или свръхчувствителност към който и да е от ексципиентите на Павулон.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тъй като Павулон предизвиква парализа на дихателната мускулатура, при третираните с медикамента пациенти е задължително да се осигури командно дишане до адекватното възстановяване на спонтанното дишане.

След прилагане на невромускулни блокери, могат да се появят анафилактични реакции. При всички случаи трябва да са спазени предпазните мерки за лечение на такива реакции. Особено в случаите на данни за предишни анафилактични реакции към невромускулни блокери, трябва да се вземат специални предпазни мерки, тъй като има съобщения за случаи на кръстосана реактивност спрямо невромускулни блокери.

Няма достатъчно данни, въз основа на които да се дадат препоръки за използването на Павулон в интензивни отделения. По правило, след продължително прилагане на миорелаксанти в условията на интензивно лечение, са наблюдавани протрахирани парализи и/или слабост на скелетната мускулатура. С цел да се спомогне за предотвратяване на евентуалното протрахиране на невромускулната блокада и/или предозирането, настоятелно се препоръчва мониторинг на невромускулната трансмисия през целия период на прилагане на миорелаксантите. В допълнение, пациентите трябва да получават адекватна обезболяваща и седативна терапия. Освен това, дозата на миорелаксантите трябва да се титрира до постигането на ефект под наблюдението на опитни клиницисти, които са запознати с действието на такива препарати, като се използват подходящи методики за невромускулен мониторинг.

Тъй като Павулон винаги се използва едновременно с други препарати, и тъй като има опасност от поява на злокачествена хипертермия по време на анестезия, дори и в отсъствието на познатите отключващи агенти, клиницистите трябва да са запознати с ранните признаци, поставянето на диагнозата и лечението на злокачествената хипертермия преди да пристъпят към даването на каквато и да е анестезия. Въз основа на данни за фармакологичната бдителност, може да се направи заключение, че няма вероятност Павулон да е свързан със злокачествената хипертермия.

Следните състояния могат да повлияят фармакокинетиката и/или фармакодинамиката на Павулон:

Бъбречна недостатъчност

Тъй като основният път за елиминиране на панкурониума е бъбречната екскреция, при пациенти с бъбречна недостатъчност времето на полуелиминиране е удължено и плазменият клирънс е намален. Често, но не винаги, удълженото време на полуелиминиране при пациенти с бъбречна недостатъчност е свързано с протрахирана невромускулна блокада. При такива пациенти може да има и намалена скорост на възстановяване от невромускулната блокада.

Чернодробни и/или жлъчни заболявания

Въпреки скромната роля на черния дроб в обезвреждането на панкурониума, при пациенти с чернодробни заболявания се наблюдава съществена промяна във фармакокинетиката му. Може да възникне резистентност към невромускулно-



блокадното действие на Павулон, дължаща се на значително повишаване (до 50%) на обема на преразпределение на медикамента. Същевременно, заболявания на черния дроб и/или жлъчните пътища могат да доведат до удължаване на времето на полуелиминиране на панкурониума. При такива пациенти трябва да се отчита възможността от по-късна поява на ефекта, нуждата от по-висока обща доза, протрахиране на невромускулната блокада и удълженото времето за възстановяване.

Удължено циркулационно време

Състоянията, свързани с удължаване на циркулационното време, като например сърдечносъдово заболяване, напреднала възраст, едематозни състояния, които водят до нарастване на обема на преразпределение, могат да допринесат за удължаване на времето до появяване на ефект.

Невромускулна болест

Подобно на останалите невромускулни блокери, Павулон трябва да се прилага много внимателно при пациенти с невромускулна болест, както и при случаите след прекаран полиомиелит, тъй като реакцията към невромускулни блокери при такива пациенти може да бъде значително променена. Амплитудата и посоката на промяна на реакцията варират значително.

При пациенти с миастения гравис или с миастеничен синдром (на Eaton Lambert), дори ниските дози може да предизвикат силен ефект, поради което дозата на Павулон трябва да се титрира до поява на реакция.

Хипотермия

При операции в условията на хипотермия, невромускулно-блокиращият ефект на Павулон е по-силен и по-продължителен.

Затлъстяване

Както при останалите невромускулни блокери, така и при Павулон, при пациенти със затлъстяване, ако приложената доза е изчислена на базата на измерената (абсолютната) телесна маса, може да се наблюдава протрахиране на ефекта, и удължаване на времето за спонтанно възстановяване.

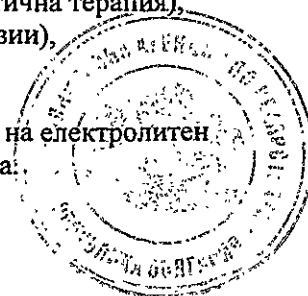
Изгаряния

Известно е, че пациентите с изгаряния развиват резистентност към недеполяризиращите агенти. Препоръчва се дозата да се титрира до появата на ефект.

Състоянията, които могат да причинят усилване на ефекта на Павулон са:

хипокалиемия (например след тежки повръщания, диария или диуретична терапия), хипермагнезиемия, хипокалциемия (например след масивни трансфузии), хипопротеинемия, дехидратация, ацидоза, хиперкапния, кахексия.

Поради това, при възможност трябва да се коригират тежките форми на електролитен дисбаланс, променените стойности на pH на кръвта, и дехидратацията.



4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Установено е, че следните медикаменти влияят върху силата и/или продължителността на действието на недеполяризиращите невромускулни блокери:

Усилващи ефекта:

- Халогенирани инхалаторни анестетици и етер
- Високи дози от: тиопентал, метохекситал, кетамин, фентанил, гамахидроксibuтират, етомидат и пропофол.
- Други недеполяризиращи невромускулни блокери
- Предхождащо прилагане на суксаметониум
- Други лекарствени средства:
 - антибиотици: аминогликозиди, линкозамид и полипептидни антибиотици, ациламино пеницилинови антибиотици, тетрациклин, високи дози метронидазол
 - диуретици, тиамин, инхибитори на MAO, хинидин, протамин, α -адреноблокери, магнезиеви соли, калциеви антагонисти (инхибитори на калциевите канали), и литиеви соли.

Понижавачи ефекта

- Неостигмин, едрофониум, пиридостигмин, аминопиридинови производни.
- Предшестващо хронично прилагане на кортикостероиди, фенитоин или карбамазепин.
- Норадrenalин, азатиоприн (само преходен и ограничен ефект), теофилин, калциев хлорид, калиев хлорид.

С променлив ефект

Назначаването на деполаризиращи миорелаксанти след прилагането на Павулон може да доведе до потенциране или намаляване на ефекта на невромускулна блокада.

4.6. Бременност и кърмене

Данните за прилагането на Павулон по време на бременност както при животни, така и при хора, са недостатъчни, и въз основа на тях не може да се направи оценка на потенциалното вредно въздействие върху зародиша. Този медикамент следва да се



прилага при бременни жени единствено в случаите, когато лекуващият лекар прецени, че ползите от него ще са по-големи от риска.

Изследванията върху Павулон показват, че прилагането му при Цезарово сечение е безопасно. Павулон не повлиява стойностите на индекса на Апгар, нито мускулния тонус на фетуса и кардиореспираторната адаптация. При изследване на проби от умбиликалната връв е установено, че трансплацентарния пренос на Павулон е минимален, и не води до появата на клиничноустановими странични ефекти у новороденото.

Снемането на невромускулния блок, индуциран от Павулон, може да бъде подтиснато или незадоволително при пациенти, приемащи магнезиев сулфат за лечение на токсикози на бременността, тъй като магнезиевите соли усилват невромускулната блокада. Поради това, при пациентите, третирани с магнезиеви соли, дозите на Павулон трябва да се намалени и внимателно да се титрират чрез следене на реакцията на съкращение.

Няма данни от изследвания върху хора за прилагането на Павулон по време на кърмене. Павулон следва да се прилага при кърмещи жени само в случаите, когато лекуващият лекар прецени, че ползата от него е по-голяма от рисковете при използването му.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не се препоръчва да се работи с потенциално опасни машини и да се шофира за срок от 24 часа след пълното възстановяване от невромускулноблокиращото действие на Павулон.

4.8. Нежелани ефекти

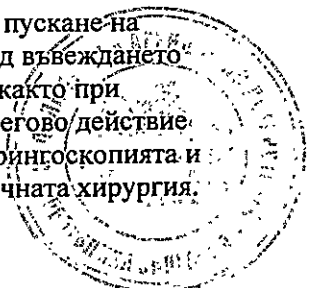
В периода на оценка след пускането му на пазара, се съобщава за следните нежелани лекарствени реакции към панкурониев бромид, които настъпват много рядко, т.е. честотата им е под 1 на 10 000.

Протрахирана невромускулна блокада

Най-често срещаната нежелана реакция към недополяризиращите невромускулни блокери, като клас лекарствени средства, представлява задържане на фармакологичния ефект на медикамента след желания срок на действие. Тя може да варира от слабост на скелетните мускули до тежка и продължителна блокада от невромускулен тип на скелетната мускулатура, която причинява дихателна недостатъчност и апнея.

Офталмологични

Въпреки, че няма съобщения за такива ефекти в периода на оценка след пускане на пазара, литературните данни показват, че за срок от няколко минути след въвеждането му, Павулон предизвиква значително спадане на вътреочното налягане, както при нормални, така и при високи изходни стойности, а също и миоза. Това негово действие може да намали покачането на вътреочното налягане, причинено от ларингоскопията и трахеалната интубация. Поради това, Павулон може да се използва и в очната хирургия.



Сърдечносъдови

Павулон предизвиква само незначителни сърдечносъдови ефекти, които се проявяват като умерено повишаване на честотата на сърдечната дейност, на средното артериалното налягане и минутния сърдечен обем. Тези действия, които са резултат от слабоизразения кардиоселективен ваголитичен ефект на медикамента, трябва да се имат пред вид, особено в случаите на прилагане в дози, надвишаващи препоръчителния дозов интервал, и в случаите, когато се уточнява дозата и/или необходимостта от включване на ваголитични средства като премедикация или при индукция на анестезията.

Благодарение на ваголитичната си активност, Павулон действа антагонистично по отношение на кардиодепресията в резултат от прилагане на някои инхалаторни анестетици. Нещо повече, с прилагането на Павулон се коригира и брадикардията, индуцирана от някои представители на мощните анестетици и аналгетици.

Анафилактични реакции

Въпреки, че са много редки, има съобщения за тежки анафилактични реакции спрямо невромускулните блокери, включително към Павулон. Примери за анафилактични/анафилактоидни реакции са: бронхоспазъм, промени в сърдечносъдовата дейност (например хипотензия, тахикардия, циркулаторен колапс/шок), и кожни прояви (например ангиоедема, уртикария). Понякога такива реакции са завършвали фатално. Поради опасностите, свързани с тежкото протичане на такъв тип реакции, настъпването на такива реакции винаги трябва да се приема за реална възможност и да се спазват изискващите се предпазни мерки.

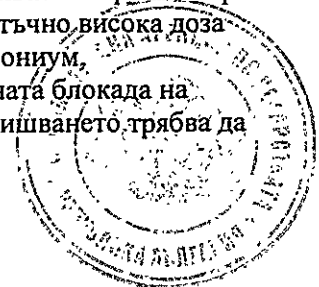
Отделяне на хистамин и хистаминоидни реакции

Известно е, че по принцип всички невромускулните блокери могат да индуцират както локалното - на мястото на инжектиране, така и системното отделянето на хистамин, и поради това, при прилагането на този тип миорелаксанти, винаги трябва да се има пред вид възможността за поява на сърбеж и на еритематозни реакции на мястото на инжектиране и/или генерализираните хистаминоидни (анафилактоидни) реакции (виж също и раздела за анафилактични реакции).

При експериментални изследвания върху животни, инжектирани интракутанно с Павулон, е установено, че той има способността да предизвиква едва слабо-проявена локална реакция на отделяне на хистамин. Контролните опити при хора не са успели да открият никакво значимо повишаване на плазмените нива на хистамина след венозно инжектиране на Павулон.

4.9. Предозиране

В случаи на предозиране и протрахирана невромускулна блокада, пациентът трябва да остане на командно дишане и да се продължи прилагането на седативната терапия. При възникване на спонтанно възстановяване, трябва да се въведе достатъчно висока доза инхибитор на ацетилхолинестеразата (например неостигмин, едрофонийум, пиридостигмин). В случай на неуспех при снемане на невромускулната блокада на Павулон след въвеждане на ацетилхолинестеразния инхибитор, обдишването трябва да



бъде продължено до появата на спонтанно дишане. Повторното въвеждане на дози от инхибитора на ацелихолинестеразата е рисковано.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: недеполяризиращи миорелаксанти, АТС код: М03А С01.

Павулон (панкурониев бромид) е недеполяризиращ невромускулен блокер, който химично представлява аминостероид 1,1'-(3 α ,17 β -диацетокси-5 α -андростан-2 β ,16 β -илен)бис(1-метилпиперидин)бромид. Павулон блокира процеса на предаване на импулси между окончанията на моторните неврони и напречноабраздените мускули, като се конкурира с ацетилхолина за свързване с никотиновите рецептори, локализирани в зоната на моторните плочки на напречноабраздените мускули.

За разлика от деполаризиращите невромускулни блокери, като например суксаметониума, Павулон не предизвиква мускулни фасцикулации.

Павулон не проявява хормонална активност.

Павулон има слаба и дозозависима ваголитична активност. В диапазона на клиничноприложимите дози, той не проявява ганглиоблокиращ ефект.

Инхибиторите на ацетилхолинестеразата, като например неостигмина, пиридостигмина, или едрофониумът, антагонизират действието на Павулон.

Стойностите на ED₉₅ на Павулон (дозата, необходима, за да се предизвика 95%-но подтискане на амплитудата на съкращение), е приблизително 0,06 mg панкурониев бромид на килограм телесна маса при невролепт анестезия.

Приемливо за интубиране клинично състояние може да се постигне в рамките на 90 до 120 секунди след интравенозно прилагане на доза от 0,1 mg панкурониев бромид на килограм телесна маса. Генерализирана мускулна парализа, подходяща за всякакви интервенции, настъпва в срок от 2 до 4 минути. Клиничната продължителност (времето за спонтанно възстановяване на амплитудата на съкращението до 25% от контролната стойност) при такава доза е приблизително 100 минути. Общата продължителност (времето за спонтанното възстановяване на височината на съкращението до 90% от контролната стойност) е 120-180 минути. При по-ниски дози на панкурониева бромид, времето за настъпване на максимална по сила блокада е по-дълго и продължителността на действие е по-малка.

5.2. Фармакокинетични свойства

Панкурониумът, при състояние на равновесие (стеци стейт) има (привиден) обем на преразпределение в организма от 180-290 ml.kg⁻¹. Метаболизмът му се осъществява главно чрез деацетилиране, като се образува 3-ОН панкурониум, и в по-малка



количества - 17-ОН и 3,17-ОН панкурониум. Тези метабилити нямат съществен принос в осъществяването на невромускулния блок, настъпващ при прилагане на Павулон.

Основният път за елиминиране е бъбречната екскреция. Четиридесет (40) до 70 % от въведената доза на панкурониума се екскретират в урината, предимно във вид на неметаболизиран панкурониум. Пет (5) до 15% се екскретират с жлъчката. Под 5% от цялата въведена доза се отделят в урината под формата на 17-ОН и 3,17-ОН панкурониум, и приблизително 20% се откриват в урината и в жлъчката във вид на 3-ОН панкурониум. Плазменият клирънс на панкурониума е $0,8-3,0 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, а времето на полуелиминиране от плазмата е от 110 до 190 min.

При лица в напреднала възраст се наблюдава намален плазмен клирънс на панкурониума, дължащ се на намалена бъбречна екскреция поради възрастовите промени.

При бъбречна недостатъчност може да се наблюдава удължено време на полуелиминиране от плазмата (до четирикратно нарастване). Черндробната недостатъчност води главно до удължаване на времето на полуелиминиране от плазмата, което може да е съчетано с нарастване на обема на преразпределение (с около 50 %). В случаи на обструкция на жлъчните пътища, клирънсът също може да е намален.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Експериментите, проведени върху животни не показват необичайни резултати.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Списък на ексципиентите

Павулон съдържа следните ексципиенти: натриев ацетат (E262), натриев хлорид, оцетна киселина (E260) и вода за инжекции.

6.2. Несъвместимости

Подобно на много други лекарствени средства, е установена несъвместимост при смесване на Павулон с тиопентал.

С изключение на разтворите, за които е доказано, че са съвместими с Павулон (виж раздел 6.6.), не се препоръчва смесването на Павулон в една и съща спринцовка или инфузионна торбичка (банка) с други разтвори или лекарствени вещества.

Ако Павулон се въвежда през същия венозен път, който се използва за вливането и на други вещества, много важно е тръбичките на системата за вливане да бъдат грижливо промити (например с 0,9% натриев хлорид) в периода между прилагането на Павулон и на медикамента, за който е известно, че е несъвместим с Павулон, или на медикамент, за който не е доказано, че е съвместим с него.



6.3. Срок на съхранение

Павулон има 3 години срок на съхранение, ако се спазват условията за съхранение съгласно указанията (виж Специфични предпазни мерки при съхранение).

Датата, отразена след съкращението "EXP." на етикета на ампулата обозначава срока на годност, до който медикаментът може да бъде използван. Тъй като Павулон не съдържа консерванти, разтворът трябва да се използва веднага след отваряне на ампулата.

6.4. Специфични предпазни мерки при съхранение

Павулон трябва да се съхранява при температура от 2 до 8 °C на тъмно.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Стъклени ампули от тип I, съдържащи 2 ml разтвор на панкурониев бромид с концентрация 2 mg/ml.

Опаковки, съдържащи по 1, 10, 25, 50 или 100 ампули.

Не всички видове опаковки се предлагат на пазара.

6.6. Указания за употреба, работа с препарата и отстраняване на неизползвани количества:

Доказано е, че в концентрацията от 2,0 mg/ml Павулон е съвместим с:

0,9 % разтвор на натриев хлорид, 5% разтвор на декстроза, и лактатен Рингеров разтвор, като може да се смесва с тези разтвори в една и съща спринцовка или система за венозен път на вливане.

Въвеждането трябва да започне веднага след смесването, и трябва да приключи в срок до 24 часа. Неизползваните количества от разтвора трябва да се изхвърлят.

7. Дата на последно редактиране на текста

Януари 2002 г.

Подписаната, Свобода Табакова, удостоверявам верността на извършения от мен превод от английски на български език на приложения документ. Преводът се състои от 11 страници.

Преводач:

