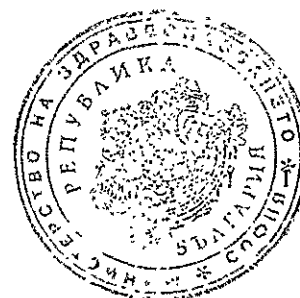


**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА
НА ПРОДУКТА**

**Arduan 4 mg powder and solvent
for solution for injection**

**Аргуан прах и разтворител
за инжекционен разтвор 4 мг**



1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

ARDUAN 4 mg powder and solvent for solution for injection
АРДУАН прах и разтворител за инжекционен разтвор 4 мг

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Piracetoniium bromide 4 mg за всеки флакон

За помощните вещества, виж б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични индикации

Аргуан 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 Аргуан 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. Аргуан 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, Аргуан трябва да се прилага единствено от квалифициран специалист и наличие на съответно оборудване.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 1-3691/14.06.01	
608/15.05.01	



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

Възрастни

Начални дози на Аргуан за интубация и последваща хирургия

Препоръчителни дози: 0.08-0.1 мг/кг 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 Аргуан за хирургия след интубация със сукцинилхолин

Препоръчителни дози: 0.05 мг/кг телесно тегло.

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

Дози на Аргуан за поддържане на мускулната релаксация

Препоръчителни дози: 0.01-0.02 мг/кг 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 мг/кг 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 мг/кг тегло.

При новородени се препоръчват дози, по-ниски от препоръчителните за деца, т.е. 0.05-0.06 мг/кг 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 Аргуан трябва да бъдат намалени.
- Ендотрахеална интубация със сукцинилхолин. Аргуан трябва да се приложи след изчезване на клиничните ефекти на сукцинилхолина поради вероятност от комбиниране на деполаризиращия и недеполаризиращия невромускулен блок.
- Както при други недеполаризиращи средства, приложени след сукцинилхолин за интубация, времето за настъпване на невромускулния блок с Аргуан може да бъде скъсено, а максималната и общата продължителност на действие - удължени.

Неутрализиране на ефекта

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

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

4.3. Противопоказания

Аргуан 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 Аргуан 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 препаратта.



◆ Аргуан 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 Аргуан, винаги трябва да се вземат предпазни мерки за овладяване на такива реакции в случай, че възникнат.

◆ Аргуан няма сърдечно-съдови ефекти в рамките на миопаралитичните дози.

◆ Аргуан не въздейства на вегетативната нервна система. Поради въздържане от медикация с атропин или други ваголитични средства 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 гразнене. 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 относително предозирание и да се направи адекватна оценка за възстановяването на невромускулното предаване и мускулната сила, се препоръчва мониториране на блокиращите ефекти на Аргуан 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 Аргуан:

Бъбречна недостатъчност

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



Невромускулни заболявания

При пациенти с невромускулни заболявания Аргуан 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 Аргуан, тъй като тези пациенти са в "авто-невромускулен блок". Не се препоръчва паралелно прилагане на анестетици и лекарствени средства, влияещи върху невромускулното предаване (бензодиазепини). Антихолинестеразните средства 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. Преминването към спонтанно дишане да става при мониториране на невромускулния блок и параметрите на дишането.

Чернодробни заболявания

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

Малигнена хипертермия

Няма съобщения за предизвикана от Аргуан малигнена хипертермия при хора. Тъй като Аргуан 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 Аргуан 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 недеполяриращи миорелаксанти, Аргуан може да намали парциалното тромбoplastиново и протромбиново време.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

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

I. Усилване и/или удължаване на действието

- инхалационни анестетици (халотан, метоксифлуран, диетилов етер, енфлуран, изофлуран, циклопропан)
- интравенозни анестетици (кетамин, фентанил, пропанидиг, барбитурати, етомидат, гама-хидроксибутират)
- високи дози локални анестетици
- други недеполяриращи мускулни релаксанти, предхождащи приложението на сукцинилхалин
- 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 недеполяриращите мускулни релаксанти.



II. Изменение на действието

Предварително продължително приложение на кортикостероиди, неостигмин, 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

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

IV. Други

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

4.6. Бременност и кърмене

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

Цезарово сечение

От клинични изследвания с Аргуан като съпровождащ обща анестезия при цезарово сечение е очевидно, че Аргуан не повлиява Ардаг-нивата, мускулния тонус и сърдечно-съдовата адаптация на фетуса. Няма доказателства, че е наблюдаван какъвто и да е друг страничен ефект при новороденото.

Фармакокинетични изследвания на Аргуан показват, че много малки количества пипекурониев бромид преминават плацентарната бариера и достигат умбиликалната кръв.



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 токсемия на бременността.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациенти, третирани с Ардуан, могат да шофират или да работят с машини с разрешение на анестезиолога и хирурга.

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 мг/кг телесно тегло Ардуан няма ганглиоблокиращи или вагolitични 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.

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

АТС код: M03A C06

Аргуан е недеполяризиращ невромускулен блокер.

Аргуан 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, Аргуан не предизвиква мускулни фибрилации.

Аргуан няма хормонална активност.

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

Ефектът на Аргуан да блокира невромускулното предаване е високо селективен за напречнообраздената мускулатура. Аргуан няма нито ганглиоблокираща, нито вагolitична или симпатомиметична активност, даже при нива на дозите няколко пъти по-високи от ED₅₀ (дозата, необходима за получаване на 90% потискане на височината на мускулния отговор "twitch" на електрическо гразнене). Досега не са наблюдавани сърдечно-съдови ефекти от Аргуан.

Доза-отговор изследвания показват, че ED₅₀ (дозата, необходима за получаване на 50% потискане на височината на "twitch") и ED₉₀ за Аргуан при балансирана анестезия са съответно 0.03 и 0.05 мг/кг телесно тегло. Дозата от 0.05 мг/кг 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 мг/кг 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 (\pm 2.5) минути след венозно приложение на доза 0.07 мг/кг телесно тегло, при халотанова анестезия. Обемът на разпределение при условия на равновесие е 300 (\pm 78) мл/кг. Средният елиминационен полуживот на пипекурониум е около 121 (\pm 45) минути, а плазменият клирънс е приблизително 2.4 (\pm 0.5) мл/мин./кг; 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 височина на "twitch", като тези дози са между 0.01 и 0.02 мг/кг.

5.3. Предклинични данни за безопасност

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

Наблюдаваните промени от 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 като атрибут на анестезията. След еднократно приложение на пипекурониум са наблюдавани различни промени: допълнителна тахикардия при котки, получили доза от 4000 мкг/кг. При кучета сърдечната честота леко намалява след кумулативна доза от 3720 мкг/кг, а значима брадикардия е наблюдавана след обща доза от 14880 мкг/кг.



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 цялостна човешка кръв и с еритроцитна суспензия; няма опалесценция, флокулация 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 гразнене след еднократно интравенозно, интраартериално и паравенозно приложение на Аргуан в доза 0.2 мл/заек при бели новозенландски зайци от двата пола.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Lyophilizate: 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.

5 флакона + 5 ампули-разтворител или 25 флакона + 25 ампули-разтворител са опаковани в съвваема картонена кутия.

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални изисквания.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Gedeon Richter Ltd.
1103 Budapest X., Gyomroi ut 19-21, Hungary

8. НОМЕР НА РЕГИСТРАЦИЯТА

3611 (Унгария)

9. ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

1982

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) ОБРАБОТКА НА ТЕКСТА

20 юни 2000

11. СТРАНИ, В КОИТО ЛЕК.СРЕДСТВО Е РЕГИСТРИРАНО

Регистрирано в: Армения, Азербайджан, Бангладеш, Беларус, България, Чили, Китай, Куба, Чехия, Египет, Естония, Грузия, Хонг Конг, Унгария, Индия, Иран, Ямайка, Казахстан, Кения, Киргизия, Латвия, Литва, Молдова, Монголия, Полша, Румъния, Русия, Словакия, Сирия, Тагжикистан, Тайланд, Турция, Туркменистан, Украйна, Узбекистан, Виетнам, Йемен, Югославия

Подадена молба за регистрация в: Албания, Нигерия, Пакистан, Филипини, Тайван, Танзания

