

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ARDUAN 4 mg süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga süstelahuse pulber viaalis sisaldab 4 mg pipekurooniumbromiidi. Pärast lahustamist 2 ml lahustiga sisaldab 1 ml lahust 2 mg/ml pipekurooniumbromiidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Lüofilisaat: valge või peaaegu valge lüofilisaat.

Lahusti: selge ja värvitu lahus

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Skeletilihaste lõõgastamiseks täiendavalt üldanesteesiale kirurgilistel operatsioonidel või täiendavalt sedatsioonile intensiivravis.

Kasutatakse kirurgias kui lihaslõõgastus on vajalik rohkem kui 20...30 minutit.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Sarnaselt teiste neuromuskulaarsete blokaatoritega on vajalik ARDUANi individualiseeritud annustamine. Annuse määramisel tuleb arvestada järgmiste faktoritega: anesteesia meetod, eeldatav anesteesia pikkus, võimalikud koostoimed teiste ravimitega, mida manustatakse enne anesteesiat ning anesteesia ajal, kaasuvad haigused ning patsiendi hetkeseisund. Soovitav on kasutada perifeerse närvi stimulatsiooni, et teha kindlaks neuromuskulaarset blokaadi ja selle taastumist.

Kogu lahusti ampulli sisu tuleb aeglaselt lisada pulbri viaali ning viaali tuleb õrnalt käte vahel veeretada, kuni pulber on täielikult lahustunud. Kasutada tohib vaid selget ilma nähtavate osakesteta lahust.

Täiskasvanud:

- ARDUANi algannused intubatsiooniks ja edasiseks kirurgiaks

Soovituslik annus on 0,06...0,08 mg/kg.

Taalise annusega saavutatakse hea intubatsiooniks vajalik seisund 150...180 sekundiga ja lihasrelaksatsioon kestab umbes 60...90 minutit.

- ARDUANi algannused suksinüülkoliini foonil intubeeritud patsientidele

Soovituslik annus on 0,05 mg/kg kehakaalu kohta.

Taalise annusega kestab skeletilihaste lõõgastus umbes 30...60 minutit.

- ARDUANI annused lihasrelaksatsiooni säilitamiseks

Soovituslik annus on 0,01...0,02 mg/kg kehakaalu kohta.

Taolise säilitusannusega pikendatakse lihasrelaksatsiooni vastavalt kirurgia vajadustele umbes 30...60 minutit.

Lapsed ja vastsündinud:

Kombineeritud tasakaalustatud anesteesia korral soovitatakse lastele 0,08...0,09 mg/kg kehakaalu kohta. Vastsündinutele soovitatakse laste annusest väiksemaid annuseid, nt 0,05...0,06 mg/kg kehakaalu kohta. Nimetatud annused annavad vajaliku lõõgastuse kirurgilisteks protseduurideks 25...35 minuti jooksul. Vajadusel pikendada lihaslõõgastust veel 25...35 minuti võrra, kasutatakse täiendavat annustamist 1/3 (ühe kolmandiku) algannuses näidatud kogusega.

- Neerufunktsiooni kahjustuse korral ei soovitata suuremaid annuseid kui 0,04 mg/kg kehakaalu kohta. (Esineda võib toimeaja pikenemist).

Pikenenud neuromuskulaarne blokaad võib tekkida järgmistel juhtudel:

- Ülekaalulistel patsientidel (ideaalse kehakaalu ja pikkuse suhe üle 30%) arvutatakse ravimi vajalik annus ideaalse kehakaalu kohta.
- Samaaegsel inhaleeritavate anesteetikumide kasutamisel (neil juhtudel vähendatakse ARDUANI annust).
- Endotrahheaalse intubatsiooni korral suksinüülkoliiniga. (ARDUANI tuleb manustada pärast suksinüülkoliini kliinilise toime kadumist võimaliku koostoime vältimiseks depolariseerivate ja mitte-depolariseerivate neuromuskulaarsete blokaatorite vahel. Kui mitte-depolariseerivaid vahendeid manustatakse pärast suksinüülkoliini, saabub neuromuskulaarne blokaad hiljem, kuid maksimaalne ja summaarne toime kestus pikenevad).

Toime lõpetamine

Pipekurooniumbromiidi toimet saab lõpetada koliinesteraasi inhibiitoritega. Perifeersel närvil mõõdetud stimulatsiooniblokaadi korral 80...85% või osalise kliiniliste tunnuste järgi hinnatud blokaadi korral on piisav neostigmiini 1...3 mg manustamine või 10...30 mg galantamiini manustamine samaaegselt koos atropiiniga. Toime lõppemist tuleb seejärel hinnata. Vajadusel võib eelpool nimetatud aineid manustada korduvalt.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

- Kuna ARDUAN põhjustab hingamislihaste lõõgastust on kuni spontaanse hingamise taastumiseni vajalik kunstliku ventileerimise seadmete olemasolu ja kasutamine.
- Seetõttu võib ravimit manustada vaid erialaspetsialist. Käepärast peavad olema trahhea intubatsiooni, kunstliku ventilatsiooni, täiendava hapniku manustamise aparaat ja antagonistid toime viivitamatuks lõpetamiseks.
- Anafülaktilisi ja anafülaktoidseid reaktsioone ei ole üldiselt neuromuskulaarsete blokaatorite kasutamisel täheldatud. Samuti ei ole seda kirjeldatud ARDUANI puhul, ent taoliste reaktsioonide ilmnemise võimalusega peab alati arvestama.
- Kuna ARDUANil puudub müoparalüüsiks vajalikus terapeutilises vahemikus kardiovaskulaarne toime, ei esine vagaalrefleksist tingitud bradükardiat.

- Teadmiste põhjal ülalnimetatud vagolüütilise toimega ravimitest ja nende annustamisest tuleb arvestada nende sobivad annused. (Loomulikult tuleb arvestada ka samaaegselt manustatavate anesteetikumide vagostimuleeriva toimega ja kirurgilise protseduuri iseärasusega).
- Et vältida suhtelist üleannustamist ja adekvaatselt hinnata neuromuskulaarse ülekande ja lihastoonuse taastumist on vajalik ARDUANi neuromuskulaarset blokeerivat toimet hinnata perifeerse närvi stimulaatori abil.

Järgnevad haigusseisundid võivad mõjutada ARDUANi farmakodünaamikat ja/või neuromuskulaarset blokeerivat toimet:

Neerupuudulikkus

Neerupuudulikkusega patsientidel võib neuromuskulaarse blokaadi efekt ja taastumisaeg pikeneda.

Neuromuskulaarsed haigused

Neuromuskulaarsete haiguste korral tuleb ARDUANi kasutada ettevaatusega, kuna neuromuskulaarse blokeeriva toime suurenemine ja vähenemine on võimalik. Myasthenia gravis'ega (sh Eaton Lambert sündroom) patsientidel võib eeldada ebatüüpilist reaktsiooni isegi väikeste ARDUANi annuste korral. Seetõttu tuleb nendel patsientidel kasutada kordades väiksemaid ARDUANi annuseid pärast hoolikat kaalumist.

Maksahaigused

ARDUANi võib kasutada maksahaiguste korral vaid juhtudel kui eeldatav kasu kaalub üles võimalikud riskid.

Maliigne hüpertermia

Inimesel esinevat maliigset hüpertermiat ei ole seoses ARDUANi annustamisega kirjeldatud. Kuna ARDUANi ei tarvitata kunagi ainsa ravimina anesteesia ajal, on maliigse hüpertermia võimalus olemas isegi ilma teadaolevate trigger-mehhanismide olemasoluta. Spetsialistid peavad olema kursis selle varaste tunnustega, diagnoosimise ja raviga enne mistahes anesteetikumi kasutamist. ARDUAN ei ole põhjustanud maliigset hüpertermiat ka mitte loomkatsetes.

Muud

Sarnaselt teiste neuromuskulaarsete blokaatoritega, on võimalikud elektrolüütide tasakaaluhäired, vere pH muutused või dehüdratatsioon.

Hüpotermia pikendab toimet.

Toimet võivad tugevdada: hüpokaleemia, digitaliseerimine, diureetikute kasutamine, hüpermagneseemia, hüpopglükeemia (transfusioon), dehüdratatsioon, atsidoos, hüpoproteineemia, hüperkapnia ja kahheksia. Sarnaselt teiste mitte-depolariseerivate lihasrelaksantidega võib ARDUAN vähendada osalist tromboplastiini- ja protrombiiniaega.

Kasutada võib vaid värskest valmistatud lahust!

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Järgnevad ravimid võivad mõjutada ARDUANi toime ulatust ja/või kestust:

I. Toime tugevneb ja/või pikeneb koos:

- inhaleeritavate anesteetikumidega (halotaan, dietüüleeter, metoksüfluraan);
- intravenoosete anesteetikumidega (ketamiin, fentanüül, propanidiid, barbituraadid);
- suksinüülkoliini või teiste depolariseerivate neuromuskulaarsete blokaatoritega;
- antibiootikumidega (aminoglükosiidid, tetratsükliinid, polüpeptiidid, imidasool, metronidasool);
- diureetikumide, beeta-adrenoblokaatorite, tiamiini, MAO inhibiitorite, kinidiini, fenütoiini, protamiini, alfa-adrenoblokaatorite, kaltsiumikanalite antagonistide, magneesiumisoolade, intravenoosselt manustatava lidokaiiniga.

II. Toime nõrgeneb koos:

Glükokortikosteroidide, neostigmiini, edrofooniumi, püridostigmiini, noradrenaliini, asatiopriini, teofüllüüliini, KCl-i, NaCl-i, CaCl₂-iga manustatuna enne operatsiooni.

III. Toime tugevneb või nõrgeneb koos:

Depolariseerivate müorelaksantidega (sõltub annusest, manustamise ajast, individuaalsest tundlikkusest).

4.6 Rasedus ja imetamine

Andmed ARDUANI kasutamise kohta raseduse korral on puudulikud, et hinnata potentsiaalset ohtu lootele. ARDUANI võib kasutada raseduse ajal, kui arst otsustab, et kasu kaalub üles võimalikud riskid. Kuna magneesiumisoolad tugevdavad neuromuskulaarset blokaadi, võib magneesiumsulfaadiga ravitud rasedustoksikoosiga patsientidel olla ARDUANI medikamentoosne toime lõpetamine ebapiisava efektiga. Kõigil neil juhtudel kasutatakse toime hindamiseks perifeerset närvistimulaatorit.

Keisrilõige

Kliinilistest uuringutest ARDUANiga, kui seda kasutati täiendava anesteetikumina Keisrilõikuse ajal on selge, et ARDUAN ei mõjuta Apgari väärtusi, samuti loote lihastoonust ja kardiovaskulaarset adaptatsiooni. Ei ole leitud tõendeid ka ühegi teise kõrvalnähu tekkimise kohta vastsündinul.

ARDUANI eritumisest rinnapiima on andmeid vähe.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

On nõutav, et patsient ei juhiks autot ega töötaks ohtlike seadmetega veel 24 tundi pärast ARDUANI kasutamist.

4.8 Kõrvaltoimed

Anafülaktilisi reaktsioone ei ole mitte-depolariseerivate neuromuskulaarsete blokaatorite kasutamisel kirjeldatud.

Kuna andmed ARDUANI puhul puuduvad, on vajalik ettevaatus ning valmisolek taoliste reaktsioonide ennetamiseks ja raviks.

Eriti ettevaatlik peab olema juhtudel, kui anamneesis on esinenud anafülaktilisi reaktsioone neuromuskulaarsetele blokaatoritele; kirjeldatud on ristuva allergia juhtumeid.

Ravimil ei esine ganglioblokeerivat ja vagolüütilist efekti annuse puhul, mis on alla 0,10 mg/kg, mistõttu hemodünaamika häireid tekib väga harva. Patsientidel, kellel sissejuhatavas anesteemas kasutati halotaani või fentanüüli, võib ilmned a bradükardia või arteriaalse vererõhu langus. ARDUANI toimel ei vabane histamiini, mistõttu anafülaktiline reaktsioon tekib väga harva.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb manustada neostigmiini ning jätkata kopsude kunstlikku ventilatsiooni kuni loomuliku hingamise taastumiseni. Koliinesteraasi inhibiitorit (nt neostigmiin, püridostigmiin, edrofoonium) manustatakse adekvaatses koguses kui antidooti ja jätkatakse kunstlikku ventilatsiooni kogu taastumisperioodi vältel hoolika jälgimise tingimustes kuni spontaanse hingamise taastumiseni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Lihasselaksandid, perifeerse toimega.
ATC-kood: M03A C06

ARDUAN (pipekurooniumbromiid) on kestva toimega mitte-depolariseeriv müorelaksant. ARDUAN blokeerib närviimpulsside ülekannet vöötlihastele motoorsel lõpp-plaadil vöötlihaskoes, toimides kui atsetüülkoliini konkurent motoorse lõpp-plaadi ja vöötlihaskoe vahel. Atsetüülkoliinesteraasi inhibiitorite (neostigmiin, püridostigmiin, edrofoonium) manustamine lõpetab ARDUANI neuromuskulaarse blokeeriva toime.

Vastupidiselt depolariseerivatele neuromuskulaarsetele blokaatoritele nagu suktsinüülkoliin ei põhjusta ARDUAN lihaste fastsikulatsiooni.

ARDUANil puudub igasugune hormonaalne aktiivsus.

ARDUANil ei ole ganglioblokeerivat, vagolüütilist ega sümpatomimeetilist toimet isegi oluliselt suuremates annustes kui ED₉₀ (annus, mis alandab kontraktsiooni 90%).

Annustamise uuringutes on selgitatud, et ED₅₀ (annus, mis alandab kontraktsiooni 50%) ja ED₉₀ on tasakaalustatud anesteesiaks ARDUANI puhul vastavalt 0,03 ja 0,05 mg/kg kehakaalu kohta. Annus 0,05 mg/kg kehakaalu kohta pakub piisavat lihasrelaksatsiooni erinevateks kirurgilisteks protseduurideks keskmiselt 40 kuni 50 minutiks.

Aeg manustamise ja maksimaalse neuromuskulaarse blokaadi saavutamise vahel varieerub 1,5 kuni 5 minutini. Kiireim toime algus saavutatakse annuses 0,07...0,08 mg/kg kehakaalu kohta. Edasine annuse suurendamine võib vähesel määral kiirendada toime algust, kuid pikendab oluliselt toime kestvust.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast pipekurooniumbromiidi veeni manustamist on farmakokineetilised parameetrid järgmised:

Esiagne jaotumisruumala (V_{d_c}): 110 ml/kg.

Jaotumisruumala püsiannuse korral (V_{d_{ss}}): 300 ± 78 ml/kg.

Plasmakliirens (Cl): 2,4 ± 0,5 ml/min/kg.

Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg (t_{1/2b}): 121 ± 45 minutit.

Keskmine residuaalaeg (MRT): 140 minutit.

Kumulatiivne efekt korduval manustamisel on kaduvväike või puudub, kui säilitusannus valitakse 25% kontroll-kontraktsioonile vastavas vahemikus – 0,01...0,02 mg/kg kehakaalu kohta.

Pipekurooniumbromiid eritub neerude kaudu, 56% esimese 24 tunni jooksul. 75% eritub muutumatul kujul, ülejäänud 3-desatsetüül-pipekurooniumina. Loomkatsetes saadud andmete põhjal osaleb pipekurooniumi eliminatsioonis ka maks.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Pipekurooniumi toksikoloogilist potentsiaali on detailideni uuritud akuutsetes ja korduvmanustamise katsetes erinevate laboriloomadega kestvusega kuni 4 nädala jooksul.

Suurte ravimiannuste korral on täheldatud muutused seotud peamiselt farmakoloogilise toime pikenemisega. Lisaks sellele, enamikus koerte ja kassidega läbiviidud uuringutes kasutati anesteesia kunstlikul ventilatsioonil katseloomi. Enne pipekurooniumi manustamist kutsuti esile erinevaid anesteesia iseloomulikke kardiovaskulaarseid muutusi. Järgneva pipekurooniumi manustamise puhul olid muutused erinevad: kassidele manustatud annus 4000 mikrogrammi/kg kohta kutsus esile tahhükardia; koertel langes südame löögisagedus kergelt pärast kumulatiivse annuse 3720 mikrogrammi/kg manustamist ning oluline tahhükardia ilmnes koguannuse 14880 mikrogrammi/kg annustamise järgselt.

Korduvmanustamise uuringutes koerte ja kassidega ilmnes toimeainest tingitud nähtusid vähe. Kerge EKG muutus ilmnes suurimate katses kasutatud annuste korral; need ilmingud olid üldjuhul tingitud üldanesteesia säilitamisest.

Pipekurooniumi toksilisust reproduktiivfunktsioonile uuriti kahes Segment II uuringus rottidega; teratogeenset, fetotoksilist ja embrüotoksilist toimet ei leitud.

Toimeainel ei leitud ka mutageenset potentsiaali, kasutades standardteste bakterite- ja imetajate rakukultuuridega.

Pipekuroonium on kokkusobiv inimese veresüsteemiga ning punaliblede suspensiooniga; ei täheldatud opalisatsiooni, helbelisust ega hemolüüsi. Toimeainel puudusid ka lokaalset talumatust põhjustavad omadused, kui seda süstiti rottide sabaveeni ning tundlikele sigadele süstimise järgselt ei tekkinud pahaloomulist hüpertermiat.

Kokkuvõtvalt, pipekuroonium on loomkatsetes talutav mitmeid kordi kõrgemates annustes, kui seda kasutatakse inimestel. Uuringute tulemused on üldiselt vastavuses ravimi teadaoleva farmakodünaamikaga.

Paikset ärritust ei täheldatud ravimi manustamisel ühekordse annusena veeni, arterisse ja veeniväliselt, kui ARDUANI manustati mõlemast soost Uus-Meremaa valgetele küülikutele koguses 0,2 ml/katselooma kohta.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Lüofilisaat: mannitool

Lahusti: naatriumkloriid, süstevesi

6.2 Sobimatus

ARDUANI ei tohi segada teiste infusioonilahustega.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C), originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Viaal: värvitu läbipaistev süstelahuse viaal, 4 mg, äärisega, kummistopperiga ja flip-off kombineeritud korgiga.

Lahusti ampull: värvitu läbipaistev ampull 2 ml mahuga.

25 viaali + 25 ampulli lahustiga plastikraamil, kartongpakendis.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitsemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gedeon Richter Plc.

H-1103 Budapest,

Gyömrői út 19-21.

Ungari

8. MÜÜGILOA NUMBER

095895

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

07.03.1995/28.03.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2011