МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
АПЕРОМИД®

Регистрационный номер: P N001197/01
Торговое наименование: Аперомид®
Международное непатентованное наименование: Пипекурония бромид
Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.
Состав:
действующее вещество: пипекурония бромид в пересчете на 100 % вещество – 4 мг;
вспомогательное вещество: маннитол – 6 мг.
Описание: масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета.
Фармакотерапевтическая группа: миорелаксант недеполяризующий периферического действия.
Код АТХ: M03AC06.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Аперомид® является недеполяризующим миорелаксантом длительного действия. За счет конкурентной связи с н-холинорецепторами, расположенными на концевой пластинке нервно-мышечного синапса скелетных мышц, блокирует передачу сигнала от нервных окончаний к мышечным волокнам. Его антидотами являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы (например, неостигмин, пиридостигмин, эдрофоний). В отличие от деполяризующих миорелаксантов (например, сукцинилхолин) не вызывает мышечной фасцикуляции. Не оказывает гормонального действия.

Даже в дозах, в несколько раз превосходящих его эффективную дозу, необходимую для 90 % снижения мышечной сократимости (ED_{90}), не оказывает ганглиоблокирующей, м-холиноблокирующей и симпатомиметической активности.

По данным исследований, при сбалансированной анестезии дозы ED_{50} и ED_{90} пипекурония бромида составляют 0,03 и 0,05 мг/кг массы тела, соответственно.

Доза, равная 0,05 мг/кг массы тела, обеспечивает 40 – 50-минутную мышечную релаксацию во время различных операций.

Максимальной действие пипекурония бромида зависит от дозы и наступает через 1,5 – 5 мин. Эффект развивается быстрее всего при дозах, равных 0,07 – 0,08 мг/кг массы тела. Дальнейшее увеличение дозы сокращает время, необходимое для развития эффекта, и существенно продлевает действие препарата.

Фармакокинетика

При внутривенном введении начальный объем распределения (Vd_c) составляет 110 мл/кг массы тела, объем распределения в фазе насыщения (Vd_{ss}) достигает 300 ± 78 мл/кг, плазменный клиренс (Cl) примерно равен 2,4 ± 0,5 мл/мин/кг, средний период полувыведения ($T_{½\beta}$) составляет 121 ± 45 мин, среднее время нахождения в плазме крови (MRT) – 140 мин.

При повторном введении поддерживающих доз кумулятивный эффект несущественен, если в момент 25 % восстановления исходной мышечной сократимости использованы дозы 0,01 – 0,02 мг/кг.

Выводится в основном почками, при этом 56 % препарата – в первые 24 часа. Одна треть выводится в неизменном виде, а остальное количество – в виде 3-дезацетил-пипекурония бромида.

114911

По данным доклинических исследований печень также участвует в элиминации пипекурония бромида.

Проникает через плацентарный барьер.

Показания к применению

Эндотрахеальная интубация и релаксация скелетной мускулатуры при общей анестезии в ходе различных хирургических операций, требующих более чем 20 – 30-минутную миорелаксацию и в условиях искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Противопоказания

Гиперчувствительность к пипекурония бромиду и/или брому, тяжелая печеночная недостаточность, возраст до 3 мес (дозы у детей в возрасте до 3 мес не определены).

С осторожностью

Обструкция желчевыводящих путей, отечный синдром, повышение объема циркулирующей крови или дегидратация, прием диуретиков, нарушение кислотно-основного состояния (ацидоз, гиперкапния) и водно-электролитного обмена (гипокалиемия, гипермагниемия, гипокальциемия), гипотермия, дигитализация, гипопротеинемия, кахексия, миастения (в том числе миастения gravis, синдром Итона-Ламберта) из-за возможного в таких случаях как усиления, так и ослабления действия препарата. Небольшие дозы препарата при тяжелой миастении или синдроме Итона-Ламберта могут вызвать сильно выраженный эффект. Таким пациентам препарат назначают в очень низких дозах после тщательной оценки потенциального риска, угнетение дыхания, почечная недостаточность (продлевает действие препарата и время постнаркозной депрессии), декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, детский возраст до 14 лет, злокачественная гипертермия, анафилактическая реакция, вызванная каким-либо миорексантом в анемнезе пациента (из-за возможной перекрестной аллергии).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Клинических исследований для доказательства безопасности применения пипекурония бромида у беременных и плода недостаточно. Применение препарата при беременности не рекомендуется. Через плаценту проникает лишь минимальное количество препарата и выявляется в крови пуповины.

Клинических данных по безопасному использованию пипекурония бромида в период грудного вскармливания недостаточно. Применение препарата в период грудного вскармливания не рекомендуется.

Кесарево сечение

В случае применения для общей анестезии при кесаревом сечении пипекурония бромид не изменяет показатели шкалы Апгар, мышечный тонус и кардиоваскулярную адаптацию новорожденных.

Способ применения и дозы

Препарат вводят только внутривенно!

Непосредственно перед введением содержимое ампулы разводят водой для инъекций или 0,9 % раствором натрия хлорида.

Как и в случае с другими недеполяризующими миорелаксантами, дозу препарата подбирают для каждого пациента индивидуально с учетом типа анестезии, предполагаемой длительности хирургического вмешательства, возможных взаимодействий с другими лекарственными препаратами, применяемых до или во время анестезии, сопутствующих заболеваний и общего состояния пациента.

Рекомендуется применять стимулятор периферических нервных волокон для обеспечения контроля нервно-мышечного блока.

Рекомендуемые дозы для взрослых и детей старше 14 лет:

- начальная доза для интубации и последующего хирургического вмешательства: 0,06 – 0,08 мг/кг массы тела, обеспечивает хорошие/отличные условия для интубации в течение 150 – 180 сек, при этом длительность мышечной релаксации 60 – 90 мин;

114911

- начальная доза для миорелаксации при интубации с использованием суксаметония: 0,05 мг/кг, обеспечивает 30 – 60-минутную миорелаксацию;
- поддерживающая доза: 0,01 – 0,02 мг/кг, обеспечивает 30 – 60-минутную миорелаксацию во время хирургической операции;
- при хронической почечной недостаточности не рекомендуется применять дозы, превышающие 0,04 мг/кг (в больших дозах возможно увеличение продолжительности миорелаксации);
- при избыточном весе и ожирении возможно продление действия препарата, поэтому следует применять дозу, рассчитанную на идеальный вес.

При хронической почечной недостаточности величина вводимой дозы определяется значениями клиренса креатинина (КК): при КК ниже 100 мл/мин вводят 85 мкг/кг, при КК ниже 80 мл/мин – 70 мкг/кг, при КК ниже 60 мл/мин – 55 мкг/кг, при КК менее 40 мл/мин – 50 мкг/кг.

Дозы у детей в возрасте от 3 до 12 мес – 0,04 мг/кг (обеспечивает мышечную релаксацию продолжительностью от 10 до 44 мин); от 1 года до 14 лет – 0,05 – 0,06 мг/кг (мышечная релаксация – от 18 до 52 мин).

Прекращение эффекта: в момент 80 – 85 % блокады, измеряемой с помощью стимулятора периферических нервных волокон, или в момент частичной блокады, определяемой по клиническим признакам, применение атропина (0,5 – 1,25 мг) в комбинации с неостигмина метилсульфатом (1 – 3 мг) или галантамином (10 – 30 мг) прекращает миорелаксирующее действие препарата.

Побочное действие

Наиболее частое побочное действие недеполяризующих миорелаксантов как класса – это удлинение фармакологического действия на более продолжительный период времени, чем необходимо для хирургического вмешательства и анестезии. Клинические проявления могут варьироваться от слабости скелетных мышц до их глубокого и длительного паралича, что может привести к дыхательной недостаточности (апноэ).

Перечень побочных действий приведен по частоте возникновения: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 – < 1/10), иногда (≥ 1/1000 – < 1/100), редко (≥ 1/10 000 – < 1/1000), очень редко (< 1/10 000), неизвестно (невозможно определить по доступной информации).

Со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактические и анафилактоидные реакции*.

Со стороны обмена веществ и питания: иногда – повышение уровня креатинина, гипогликемия, гиперкалиемия; очень редко – тетания.

Со стороны психики: очень редко – сонливость.

Со стороны центральной нервной системы: иногда – гиперстезия, угнетение центральной нервной системы; очень редко – паралич.

Со стороны органа зрения: очень редко – блефарит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда – инсульт, тромбоз, ишемия миокарда, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия; очень редко – аритмия, брадикардия, угнетение работы сердца, тахикардия и фибрилляция** желудочков, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, вазодилатация.

Со стороны дыхательной системы: иногда – угнетение функции дыхания, ларингоспазм, ателектаз; очень редко – апноэ, одышка, гиповентиляция легких, бронхоспазм, кашель.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: иногда – мышечная атрофия, затруднение интубации; очень редко – мышечная слабость.

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: редко – снижение активированного частичного тромбопластинового и протромбинового времени, тромбоз.

Со стороны мочевыводящей системы: редко – анурия.

Со стороны кожи: иногда – сыпь, крапивница.

114911

Лабораторные показатели: очень редко – гиперкреатининемия, незначительное снижение уровня калия, магния, кальция в плазме крови, повышение уровня глюкозы, увеличение концентрации мочевины в крови, уменьшение частоты сердечных сокращений.

* Анафилактические и анафилактоидные реакции иногда могут возникать при применении недеполяризующих миорелаксантов, поэтому следует приготовить препараты и аппаратуру для купирования анафилактической реакции. Препарат следует применять с осторожностью при наличии в анемнезе аллергической реакции к другим миорелаксантам, поскольку между недеполяризующими миорелаксантами может сформироваться перекрестная аллергия.

Высвобождение гистамина и гистаминоподобные реакции: пипекурония бромид не высвобождает гистамин.

** Пипекурония бромид вызывает легкий гемодинамический эффект, возможно, из-за слабовыраженного кардиоселективного и ваголитического эффекта. При применении в дозе до 0,1 мг/кг массы тела не отмечено ганглиоблокирующего или ваголитического действия, только слабовыраженные сердечно-сосудистые побочные эффекты (снижение артериального давления, брадикардия), особенно при одновременном применении галотана или фентанила при введении в наркоз.

Передозировка

Симптомы: продолжительный паралич скелетной мускулатуры и апноэ, выраженное снижение артериального давления, шок.

Лечение: в случае передозировки или затянувшегося нервно-мышечного блока искусственную вентиляцию легких продолжают до восстановления спонтанного дыхания. В начале восстановления спонтанного дыхания в качестве антидота вводят ингибитор ацетилхолинэстеразы (например, неостигмина метилсульфат, пиридостигмина бромид, эдрофония бромид): атропин 0,5 – 1,25 мг в комбинации с неостигмина метилсульфатом (1 – 3 мг) или галантамином (10 – 30 мг). До восстановления удовлетворительного спонтанного дыхания следует проводить тщательный контроль дыхательной функции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ингаляционные анестетики (галотан, метоксифлуран, эфир диэтиловый, энфлуран, изофлуран, циклопропан), анестезирующие средства для внутривенного введения (кетамин, фентанил, пропанидид, барбитураты, этомидат, γ-гидроксимасляная кислота), деполяризующие и недеполяризующие миорелаксанты, некоторые антибиотики (аминогликозиды, производные нитроимидазола, в т.ч. метронидазол, тетрациклины, бацитрацин, капреомицин, клиндамицин, полимиксины, в т.ч. колистин, линкомицин, амфотерицин В), цитратные антикоагулянты, минералокортикоиды и глюкокортикостероиды, диуретики, в т.ч. буметанид, ингибиторы карбоангидразы, этакриновая кислота, кортикотропин, альфа- и бета-адреноблокаторы, тиамин, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), гуанидин, протамина сульфат, фенитоин, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, соли магния, прокаинамид, хинидин, лидокаин и прокаин для внутривенного введения усиливают и/или удлиняют действие.

Препараты, снижающие концентрацию калия в крови, усугубляют угнетение дыхания (вплоть до его остановки).

Опиоидные анальгетики усиливают угнетение дыхания. Высокие дозы суфентанила снижают потребность в высоких начальных дозах недеполяризующих миорелаксантов.

Недеполяризующие миорелаксанты предупреждают или снижают ригидность мышц, вызываемую высокими дозами опиоидных анальгетиков (в т.ч. алфентанилом, фентанилом, суфентанилом). Не снижает риск брадикардии и артериальной гипотензии, вызванных опиоидными анальгетиками (особенно на фоне вазодилататоров и/или бета-адреноблокаторов).

Во время интубации с суксаметонием препарат вводят после исчезновения клинических признаков действия суксаметония. Как и в случае с другими недеполяризирующими миорексантами введение препарата может сократить время, необходимое для наступления миорелаксации, и увеличить продолжительность максимального эффекта.

114911

При длительном предварительном применении до хирургического вмешательства глюкокортикостероидов, неостигмина метилсульфата, эдрофония хлорида, пиридостигмина бромида, норэпинефрина, азатиоприна, эпинефрина, теофиллина, калия хлорида, натрия хлорида, кальция хлорида возможно ослабление эффекта.

Деполяризующие миорелаксанты могут как усиливать, так и ослаблять действие пипекурония бромида (зависит от дозы, времени применения и индивидуальной чувствительности).

Доксапрам временно маскирует остаточные эффекты миорелаксантов.

Из-за возможной преципитации следует избегать смешивания пипекурония бромида с другими растворами для инъекций или инфузий. Исключение составляют 0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор декстрозы и раствор Рингера.

Особые указания

Применяют исключительно в условиях специализированного стационара при наличии соответствующей аппаратуры для проведения искусственного дыхания и в присутствии специалиста по проведению искусственного дыхания ввиду воздействия препарата на дыхательную мускулатуру.

Необходим тщательный контроль во время операции и в раннем послеоперационном периоде для поддержания жизненных функций до полного восстановления мышечной сократимости.

При расчете дозы следует учитывать применяемую технику анестезии, возможные взаимодействия с лекарственными препаратами, вводимыми до или во время анестезии, состояние и чувствительность пациента.

В медицинской литературе описаны случаи анафилактической и анафилактоидной реакций при применении миорексантов. Несмотря на отсутствие сообщений о побочном действии пипекурония бромида, препарат можно применять исключительно в условиях, позволяющих незамедлительно приступить к лечению таких состояний.

Следует соблюдать повышенную осторожность в применении препарата при наличии в анамнезе пациента анафилактической реакции, вызванной каким-либо миорелаксантом из-за возможной перекрестной аллергии.

Дозы препарата, вызывающие миорелаксацию, не обладают существенным кардиоваскулярным эффектом и практически не вызывают брадикардию.

Применение и доза м-холиноблокаторов в целях премедикации подлежит тщательной предварительной оценке; следует так же учесть стимулирующее влияние на n. vagus других, одновременно используемых лекарственных препаратов и типа операции.

С целью избежания относительной передозировки препарата и обеспечения соответствующего контроля за восстановлением мышечной активности рекомендуется применять стимулятор периферических нервных волокон.

Пациентам с расстройствами нервно-мышечной передачи, ожирением, почечной недостаточностью, заболеваниями печени и желчевыводящих путей, при указаниях в анамнезе на перенесенный полиомиелит необходимо назначать препарат в меньших дозах.

В случае заболевания печени применение препарата возможно исключительно в случаях, когда риск оправдан. При этом доза должна быть минимальной.

Некоторые состояния (гипокалиемия, дигитализация, гипермагниемия, прием диуретиков, гипокальциемия, гипопротеинемия, дегидратация, ацидоз, гиперкапния, кахексия, гипотермия) могут способствовать удлинению или усилению эффекта.

Перед началом анестезии следует провести коррекцию электролитного баланса, кислотно-щелочного состояния и устранить дегидратацию.

Подобно другим миорелаксантам препарат может снижать активированное частичное тромбопластиновое и протромбиновое время.

Беременным женщинам, которые для лечения токсикоза принимали соли магния (способные усиливать нервно-мышечную блокаду), пипекурония бромид назначают в уменьшенных дозах.

114911

Эффективность и безопасность применения в неонатальном периоде не изучены. Терапевтический эффект у грудных детей от 3 мес до 1 года практически не отличается от такового у взрослых. Дети в возрасте от 1 года до 14 лет менее чувствительны к пипекурония бромиду и продолжительность терапевтического эффекта у них короче, чем у взрослых и грудных детей (младше 1 года).

Следует применять только свежеприготовленный раствор.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В течение 24 ч после полного восстановления нервно-мышечной проводимости не рекомендуется управлять транспортными средствами и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 4 мг.

В ампулах вместимостью 2 мл с кольцом или точкой надлома.

По 1 или 5 ампул в контурную ячейковую упаковку. 1 контурная ячейковая упаковка с 1 ампулой или 1, 2 или 5 контурных ячейковых упаковок с 5 ампулами вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель / Организация, принимающая претензии потребителей

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России).

Адрес места производства: 121552, г. Москва, ул. Черепковская 3-я, д. 15А, стр. 24, 25, 48, тел./факс (499) 149-02-13.

Претензии потребителей направлять в адрес ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России 121552, г. Москва, ул. Черепковская 3-я, д. 15А, тел./факс (499) 149-02-13.

Директор ЭПМБП
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России А.В. Егоров

МЗ РФ
ФГБУ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА НЦЭСМП
0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 5

.114911