

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ

150822

СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ардуан

Регистрационный номер: П N011430/01

Торговое наименование: Ардуан

Международное непатентованное наименование: пипекурония бромид

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Состав

Лиофилизат

Действующее вещество: пипекурония бромид 4 мг в каждом флаконе.

Вспомогательные вещества: маннитол 6 мг, хлористоводородной кислоты раствор 10% q.s., натрия гидроксида раствор 10% q.s.

Растворитель

Натрия хлорид 18 мг, вода для инъекций до 2 мл, хлористоводородной кислоты раствор 10% q.s., натрия гидроксида раствор 10% q.s.

Описание

Лиофилизат: белый или почти белый лиофилизат.

Растворитель: бесцветный прозрачный раствор.

Фармакотерапевтическая группа:

миорелаксант недеполяризующий периферического действия.

Код АТХ: M03A C06

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Ардуан 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 бромидом 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.

Максимальное действие пипекурония бромидом 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 (V_{dc}) составляет 110 мл/кг массы тела, объем распределения в фазе насыщения (V_{dss}) достигает 300 ± 78 мл/кг, плазменный клиренс (Cl) примерно равен $2,4 \pm 0,5$ мл/мин/кг, средний период полувыведения ($T_{1/2\beta}$) составляет 121 ± 45 мин, среднее время нахождения в плазме крови (MRT) – 140 мин.

При повторном введении поддерживающих доз кумулятивный эффект незначителен, 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 форме 3-дезацетилпипекурония бромидом.

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

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 значительно 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 миорелаксантом в анамнезе 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 прилагаемым растворителем. Препарат Ардуан запрещается смешивать с другими растворами или препаратами в одном шприце или системе для введения.

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;
- 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, 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 частые нежелательные реакции 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).

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) представлены по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA и с частотой возникновения:

Очень часто: $\geq 1/10$

Часто: от $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечасто: от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$

Редко: от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$

Очень редко: $< 1/10\,000$

Частота неизвестна: недостаточно данных для оценки частоты развития.

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: анафилактические и анафилактоидные реакции*.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Нечасто: повышение уровня креатинина, гипогликемия, гиперкалиемия.

Очень редко: тетания.

Нарушения со стороны психики

Очень редко: сонливость.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: гиперстезия, угнетение центральной нервной системы.

Очень редко: паралич.

Нарушения со стороны органа зрения

Очень редко: блефарит.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Нечасто: инсульт, тромбоз, ишемия миокарда, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия.

Очень редко: аритмия, брадикардия, угнетение работы сердца, тахикардия и фибрилляция** желудочков, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, вазодилатация.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: угнетение функции дыхания, ларингоспазм, ателектаз.

Очень редко: апноэ, одышка, гиповентиляция легких, бронхоспазм, кашель.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: сыпь, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Нечасто: мышечная атрофия, затруднение интубации.

Очень редко: мышечная слабость.

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза

Редко: снижение активированного частичного тромбопластинового и протромбинового времени, тромбоз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: анурия.

Лабораторные и инструментальные данные

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. Хотя при применении пипекурония бромида было зарегистрировано лишь несколько случаев возникновения анафилактических реакций, следует приготовить препараты и аппаратуру для купирования анафилактической реакции. Препарат следует применять с осторожностью при наличии в анамнезе 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 нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы (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 ИВЛ продолжают до восстановления спонтанного дыхания. В начале восстановления спонтанного дыхания в качестве антидота вводят ингибитор ацетилхолинэстеразы (например, неостигмина метилсульфат, пиридостигмина бромид, эдрофония хлорид): 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 препаратами

Ингаляционные анестетики (галотан, метоксифлуран, эфир диэтиловый, энфлуран, изофлуран, циклопропан), анестезирующие средства для внутривенного введения (кетамин, фентанил, пропанидид, барбитураты, этомидат, у-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 суфentanila снижают потребность в высоких начальных дозах недеполяризующих миорелаксантов. Недеполяризующие миорелаксанты предупреждают или снижают ригидность мышц, вызываемую высокими дозами опиоидных анальгетиков (в т.ч. алфentanилом, фentanилом, суфentanилом). 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 недеполяризующими миорелаксантами введение препарата может сократить время, необходимое для наступления миорелаксации, и увеличить продолжительность максимального эффекта.

При длительном предварительном применении до хирургического вмешательства глюкокортикостероидов, неостигмина метилсульфата, эдрофония хлорида, пиридостигмина бромид, 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.

Особые указания

Применяют исключительно в условиях специализированного стационара при наличии соответствующей аппаратуры для проведения ИВЛ и в присутствии специалиста по проведению ИВЛ 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 миорелаксантов. Хотя при применении пипекурония бромидом было зарегистрировано лишь несколько случаев возникновения анафилактических реакций, препарат можно применять исключительно в условиях, позволяющих незамедлительно приступить к лечению таких состояний.

Следует соблюдать повышенную осторожность при 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 подлежат тщательной предварительной оценке; следует также учесть стимулирующее влияние на *p.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 тогда, когда риск оправдан. При этом доза должна быть минимальной.

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

Перед началом анестезии следует провести коррекцию электролитного баланса, кислотнощелочного 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.

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 к управлению транспортными средствами и 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

10 мг лиофилизата во флаконе из бесцветного стекла (1 гидролитический класс) содержат 4 мг пипекурония бромид; 2 мл растворителя в бесцветной стеклянной ампуле (1 гидролитический класс), 5 флаконов и 5 ампул в картонном поддоне, 5 картонных поддонов с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С, в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Лиофилизат:

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Растворитель:

1. ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия
2. Хемофарм А.Д.,
ул. Београдский путь 66, 26300 Вршац, Сербия

При производстве растворителя на Хемофарм А.Д. дополнительно указывают:

Упаковано

ОАО «Гедеон Рихтер»
1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Организация, принимающая претензии от потребителей

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru

Телефон: +7 (495) 363–39–50

Заместитель Директора Представительства

ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва



Волович Н.В.