

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

НИМБЕКС® / NIMBEX®

Раствор для внутривенного введения, 2 мг/мл

«ГлаксоСмитКляйн Мэньюфэкчуринг С.п.А.», Италия

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «16 05 14» 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Механизм действия Цисатракурия безилат - недеполяризующий бензилизохинолиновый миорелаксант средней продолжительности действия. Фармакодинамика В дозе, до 8 раз превышающей эффективную дозу, необходимую для подавления реакции отводящей мышцы большого пальца кисти в ответ на стимуляцию локтевого нерва в 95% случаев, цисатракурия безилат не вызывает дозозависимое высвобождение гистамина. Цисатракурия безилат связывается с холинорецепторами окончаний двигательных нервов и выступает в роли антагониста ацетилхолина, вызывая конкурентную блокаду нервно-мышечной проводимости, которая может быть быстро устранена ингибиторами холинэстеразы, например неостигмина метилсульфатом и эдрофония хлоридом. Эффективная доза цисатракурия безилата, необходимая для подавления реакции отводящей мышцы большого пальца кисти в ответ на стимуляцию локтевого нерва в 95% случаев (ЭД₉₅), во время комбинированной	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Механизм действия Цисатракурия безилат — недеполяризующий бензилизохинолиновый миорелаксант средней продолжительности действия. Фармакодинамика По данным клинических исследований у мужчин цисатракурия безилат в дозе, до 8 раз превышающей эффективную дозу, необходимую для 95 % подавления реакции отводящей мышцы большого пальца кисти в ответ на стимуляцию локтевого нерва (ЭД₉₅), не вызывает дозозависимое высвобождение гистамина. Цисатракурия безилат связывается с холинорецепторами окончаний двигательных нервов и выступает в роли антагониста ацетилхолина, вызывая конкурентную блокаду нервно-мышечной проводимости, которая может быть быстро устранена ингибиторами холинэстеразы, например неостигмина метилсульфатом и

Старая редакция	Новая редакция								
анестезии (тиопентал натрия/фентанил/мидазолам) составляет 0,05 мг/кг. ЭД₉₅ цисатракурия безилата у детей во время галотановой анестезии равняется 0,04 мг/кг.	эдрофония хлоридом. ЭД₉₅ цисатракурия безилата во время опиоидной анестезии (тиопентал натрия, фентанил и мидазолам) составляет 0,05 мг/кг.								
Фармакокинетика Метаболизм Цисатракурия безилат распадается в организме при физиологических значениях pH и температуры тела (элиминация Хофманна) с образованием лауданозина и моночетвертичного акрилатного метаболита, который подвергается гидролизу под действием бутирилхолинэстеразы плазмы крови с образованием моночетвертичного спирта. Метаболиты не обладают миорелаксирующими свойствами.	ЭД₉₅ цисатракурия безилата у детей во время галотановой анестезии составляет 0,04 мг/кг. Фармакокинетика Некомпартментная фармакокинетика цисатракурия безилата не зависит от дозы в исследованном диапазоне (от 0,1 до 0,2 мг/кг, т.е. от 2 до 4 × ЭД₉₅).								
Выведение Выведение цисатракурия безилата является в основном органонезависимым, однако печень и почки являются первичными путями выведения его метаболитов.	Популяционное фармакокинетическое моделирование подтверждает и расширяет этот диапазон до 0,4 мг/кг (8 × ЭД₉₅).								
Взрослые Фармакокинетические параметры препарата «Нимбекс®», вводимого в виде болюсных инъекций в дозе свыше 0,1 и 0,2 мг/кг взрослым хирургическим пациентам, представлены в таблице.	Распределение После введения доз 0,1 и 0,2 мг/кг цисатракурия безилата в виде инъекции взрослым хирургическим пациентам объем распределения в равновесном состоянии составляет от 121 до 161 мл/кг.								
<table border="1"> <tr> <th>Параметр</th><th>Пределы средних значений</th></tr> <tr> <td>Клиренс</td><td>4,7-5,7 мл/мин/кг</td></tr> <tr> <td>Объем распределения в равновесном состоянии</td><td>121-161 мл/кг</td></tr> <tr> <td>Период полувыведения</td><td>22-29 мин</td></tr> </table>	Параметр	Пределы средних значений	Клиренс	4,7-5,7 мл/мин/кг	Объем распределения в равновесном состоянии	121-161 мл/кг	Период полувыведения	22-29 мин	Метаболизм Цисатракурия безилат распадается в организме при физиологических значениях pH и температуры тела (элиминация Хофманна) с образованием лауданозина и моночетвертичного акрилатного метаболита, который подвергается гидролизу под действием неспецифической эстеразы плазмы с образованием моночетвертичного метаболита спирта. Метаболиты не обладают миорелаксирующими свойствами.
Параметр	Пределы средних значений								
Клиренс	4,7-5,7 мл/мин/кг								
Объем распределения в равновесном состоянии	121-161 мл/кг								
Период полувыведения	22-29 мин								
Фармакокинетика при инфузионном введении Фармакокинетика цисатракурия безилата после инъекции препарата «Нимбекс®» в виде инфузии или болюса одинаковая. Средний клиренс цисатракурия безилата составляет 6,9 мл/кг/мин, а период полувыведения 28 мин. Выведение препарата не зависит от длительности инфузии и не отличается от такового при его болюсном	Выведение Выведение цисатракурия безилата является в основном органонезависимым, однако выведение через печень и почки								

Старая редакция	Новая редакция								
введении. Особые группы пациентов Пациенты пожилого возраста Клинически значимой разницы в фармакокинетике цисатракурия безилата у пациентов молодого и пожилого возраста нет, его плазменный клиренс не изменяется в зависимости от возраста, хотя и отмечается небольшое увеличение объема распределения (+17%) и периода полувыведения (+4 мин) препарата у пожилых пациентов. Пациенты с нарушением функции почек Клинически значимой разницы в фармакокинетике цисатракурия безилата у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и у здоровых добровольцев не наблюдается. Выведение препарата также не нарушается при почечной недостаточности. Пациенты с нарушением функции печени Клинически значимой разницы в фармакокинетике цисатракурия безилата у пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности и у здоровых добровольцев нет. У пациентов, которым показана трансплантация печени, наблюдалась небольшая разница в объеме распределения (+21%) и клиренсе (+16%) цисатракурия безилата, но период полувыведения и выведение препарата не изменялись. Пациенты отделений интенсивной терапии (ОИТ) Фармакокинетика цисатракурия безилата у пациентов в ОИТ, получающих его в виде длительной инфузии, не отличается от таковой при однократном болюсном введении. Средний клиренс цисатракурия безилата составляет 7,5 мл/кг/мин и период полувыведения равен 27 мин. Выведение препарата после длительного инфузионного введения не зависит от продолжительности инфузии. Концентрация метаболитов выше у тех пациентов в ОИТ, у которых нарушена функция почек и/или печени. Однако эти метаболиты не влияют на нервно-мышечную блокаду.	является первичным путем клиренса его метаболитов. Фармакокинетические параметры препарата Нимбекс®, вводимого в виде болюсных инъекций в дозе свыше 0,1 и 0,2 мг/кг взрослым хирургическим пациентам, представлены в таблице. Средние значения данных по фармакокинетике, соответствующие пределам средних значений доз цисатракурия <table border="1" data-bbox="879 723 1466 1084"> <tr> <th>Параметр</th><th>Пределы средних значений</th></tr> <tr> <td>Клиренс</td><td>4,7–5,7 мл/мин/кг</td></tr> <tr> <td>Объем распределения в равновесном состоянии</td><td>121–161 мл/кг</td></tr> <tr> <td>Период полувыведения</td><td>22–29 мин</td></tr> </table> Фармакокинетика при инфузионном введении Фармакокинетика цисатракурия безилата после инъекции препарата Нимбекс® в виде инфузии и болюса одинаковая. Средний клиренс цисатракурия безилата составляет 6,9 мл/кг/мин, а период полувыведения 28 мин. Выведение препарата не зависит от длительности инфузии и не отличается от такового при его болюсном введении. Особые группы пациентов Пациенты пожилого возраста Клинически значимой разницы в фармакокинетике цисатракурия безилата у пациентов молодого и пожилого возраста нет, его клиренс в плазме крови не изменяется в зависимости от возраста по данным сравнительного исследования. Небольшое увеличение объема распределения (+ 17 %) и периода полувыведения (+ 4 мин) не влияет на	Параметр	Пределы средних значений	Клиренс	4,7–5,7 мл/мин/кг	Объем распределения в равновесном состоянии	121–161 мл/кг	Период полувыведения	22–29 мин
Параметр	Пределы средних значений								
Клиренс	4,7–5,7 мл/мин/кг								
Объем распределения в равновесном состоянии	121–161 мл/кг								
Период полувыведения	22–29 мин								

Старая редакция	Новая редакция
	время восстановления нервно-мышечной проводимости у пожилых пациентов. <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> Клинически значимой разницы в фармакокинетике цисатракурия безилата у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и у здоровых добровольцев не наблюдается. По данным сравнительного исследования не было статистически достоверных или клинически значимых различий фармакокинетических параметров цисатракурия безилата. Время восстановления нервно-мышечной проводимости также не изменяется при почечной недостаточности. <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> Клинически значимой разницы в фармакокинетике цисатракурия безилата у пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности и у здоровых добровольцев нет. В сравнительном исследовании у пациентов, которым показана трансплантация печени, и здоровых пациентов наблюдалась небольшая разница в объеме распределения (+ 21 %) и клиренсе (+ 16 %) цисатракурия безилата, но период полувыведения препарата и время восстановления нервно-мышечной проводимости не изменялись. <i>Пациенты отделений интенсивной терапии (ОИТ)</i> Фармакокинетика цисатракурия безилата у пациентов в ОИТ, получающих его в виде длительной инфузии, не отличается от таковой у здоровых взрослых или от фармакокинетики при однократном болюсном введении. Средний клиренс цисатракурия безилата составляет

Старая редакция	Новая редакция
	7,5 мл/кг/мин и период полувыведения равен 27 мин. Время восстановления препарата после длительного инфузионного введения не зависит от продолжительности инфузии. Концентрация метаболитов выше у тех пациентов в ОИТ, у которых нарушена функция почек и/или печени. Однако эти метаболиты не влияют на нервно-мышечную блокаду.
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ • для поддержания миоплегии и проведения интубации трахеи и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) во время хирургических операций; • для проведения ИВЛ в отделениях интенсивной терапии (ОИТ).	ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ Препарат Нимбекс® применяется во время хирургических операций, других вмешательств и в отделении интенсивной терапии. Он используется для миоплегии в качестве дополнения к общей анестезии или седации в ОИТ, для проведения интубации трахеи и искусственной вентиляции легких (ИВЛ).
ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ Влияние на репродуктивную функцию не изучалось. Препарат «Нимбекс®» следует применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода. Лактация Неизвестно, выводится ли цисатракурия безилат или его метаболиты с грудным молоком у человека. Препарат «Нимбекс®» следует применять в период лактации только в том случае, если ожидаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для ребенка.	ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ Фертильность Влияние на репродуктивную функцию не изучалось. Беременность Препарат Нимбекс® следует применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода. Тератогенность Исследования на животных показали, что препарат Нимбекс® не оказывает тератогенного и токсического действия на плод. Период грудного вскармливания Неизвестно, выделяется ли цисатракурия безилат или его метаболиты с грудным молоком у человека. Препарат Нимбекс®

Старая редакция					Новая редакция				
					следует применять в период грудного вскармливания только в том случае, если ожидаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для ребенка.				
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ					СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ				
Болюсное внутривенное введение <u>Взрослые</u> Интубация трахеи. Рекомендуемая доза препарата «Нимбекс®» для интубации трахеи у взрослых составляет 0,15 мг/кг, которая быстро вводится в течение 5-10 с и обеспечивает оптимальные условия для интубации трахеи в течение 120 с после инъекции. При введении более высоких доз препарата нервно-мышечная блокада наступает быстрее. В таблице приведены средние фармакодинамические показатели препарата «Нимбекс®» при введении в дозах от 0,1 до 0,4 мг/кг здоровым взрослым добровольцам во время комбинированной анестезии тиопенталом натрия/фентанилом/мидазолом или пропофолом.					Препарат Нимбекс®, раствор для внутривенного введения не содержит противомикробных консервантов и предназначен для введения одному пациенту. Болюсное внутривенное введение <u>Взрослые</u> Интубация трахеи Для интубации трахеи у взрослых рекомендуемая доза препарата Нимбекс®, которую следует вводить быстро в течение 5–10 с, составляет 0,15 мг/кг и обеспечивает оптимальные условия для интубации трахеи в течение 120 с после инъекции. При введении более высоких доз препарата нервно-мышечная блокада наступает быстрее. В таблице приведены средние фармакодинамические показатели препарата Нимбекс® при введении в дозах от 0,1 до 0,4 мг/кг здоровым взрослым добровольцам во время опиоидной анестезии (тиопентал натрия, фентанил и мидазолам) или анестезии пропофолом.				
Начальная доза препарата «Нимбекс®» для внутривенного введения, мг/кг	Вид анестезии	Время до наступления 90% супрессии T1 ^a , мин	Время до наступления максимальной супрессии T1 ^a , мин	Время до наступления 25% спонтанного восстановления T1 ^a , мин	Начальная доза препарата Нимбекс® для внутри-	Вид анестезии	Время до наступления 90 % супрессии T1 ^a , мин	Время до наступления максимальной супрессии	Время до наступления 25 % спонтанного восстановления
	Комбинированная анестезия	3,4	4,8	45					
	Пропофол	2,6	3,5	55					
0,1	Комбинированная анестезия	3,4	4,8	45	Начальная доза препарата Нимбекс® для внутри-	Вид анестезии	Время до наступления 90 % супрессии T1 ^a , мин	Время до наступления максимальной супрессии	Время до наступления 25 % спонтанного восстановления
0,15	Пропофол	2,6	3,5	55					
0,2	Комбинированная	2,4	2,9	65					

Старая редакция					Новая редакция				
	анасте- зия				венного введе- ния, мг/кг			T_1^a , мин	новле- ния T_1^a , мин
0,4	Комби- ниро- ванная анасте- зия	1,5	1,9	91	0,1	Опио- идная	3,4	4,8	45
					0,15	Пропо- фол	2,6	3,5	55
					0,2	Опио- идная	2,4	2,9	65
					0,4	Опио- идная	1,5	1,9	91

^a T_1 — одиночное сокращение мышцы, приводящей большой палец руки, а также первое ее сокращение в ответ на серию из четырех импульсов при супрамаксимальной электрической стимуляции локтевого нерва.

Энфлуран или изофлуран могут удлинять продолжительность блокады, вызванной первоначальной дозой препарата «Нимбекс®», на 15%.

Поддерживающая доза. Продолжительность нервно-мышечной блокады может быть увеличена с помощью поддерживающих доз препарата «Нимбекс®». Так, во время анестезии опиоидами или пропофолом препарат «Нимбекс®» в дозе 0,03 мг/кг удлиняет нервно-мышечную блокаду приблизительно на 20 мин. Однако последующее введение поддерживающих доз не приводит к ее прогрессирующему удлинению.

Спонтанное восстановление. После того, как спонтанное восстановление нервно-мышечной проводимости началось, его скорость не зависит от введенной дозы препарата «Нимбекс®». Во время анестезии опиоидами или пропофолом среднее время восстановления нервно-мышечной проводимости от 25 до 75% и от 5 до 95% составляет приблизительно 13 мин и 30 мин соответственно.

Обратимость. Вызванная препаратом «Нимбекс®» нервно-мышечная блокада легко устраняется под действием ингибиторов холинэстеразы в стандартных дозах. Среднее время восстановления проводимости с 25% до 75% и до полного восстановления (соотношение $T_4:T_1 > 0,7$) после введения ингибитора холинэстеразы в среднем при 13%, T_1 восстановления проводимости составляет приблизительно 2 мин и 5 мин, соответственно.

^a — одиночное сокращение мышцы, приводящей большой палец руки, а также первое ее сокращение в ответ на серию из четырех импульсов при супрамаксимальной электрической стимуляции локтевого нерва.

Энфлуран или изофлуран могут удлинять продолжительность блокады, вызванной первоначальной дозой препарата Нимбекс®, на 15 %.

Поддерживающая доза Продолжительность нервно-мышечной блокады может быть увеличена с помощью поддерживающих доз препарата Нимбекс®. Так, во время анестезии опиоидами или пропофолом препарат Нимбекс® в дозе 0,03 мг/кг удлиняет нервно-мышечную блокаду приблизительно на 20 мин. Однако последующее введение поддерживающих доз не приводит к прогрессирующему удлинению блокады.

Спонтанное восстановление После того как спонтанное восстановление нервно-мышечной проводимости началось, его скорость не зависит от введенной дозы препарата Нимбекс®. Во время анестезии опиоидами или пропофолом среднее время восстановления нервно-мышечной

Старая редакция					Новая редакция																			
<u>Дети в возрасте от 1 месяца до 12 лет</u> Интубация трахеи. Начальная доза препарата «Нимбекс®» для интубации трахеи у детей составляет 0,15 мг/кг, вводится быстро внутривенно в течение 5-10 с и создает оптимальные условия для интубации трахеи в течение 120 с после инъекции. Для обеспечения нервно-мышечной блокады меньшей продолжительности рекомендуется начальная доза препарата «Нимбекс®» 0,1 мг/кг; в этом случае сходные условия для интубации трахеи создаются на 120-150 с после введения препарата. При применении препарата «Нимбекс®» у детей в возрасте от 1 месяца до 12 лет продолжительность нервно-мышечной блокады уменьшается, а ее спонтанное восстановление происходит быстрее по сравнению со взрослыми при одинаковой анестезии. Выявляются незначительные отличия фармакодинамических показателей препарата «Нимбекс®» у детей в возрасте 1-11 месяцев от таковых у детей в возрасте 1-12 лет. Фармакодинамические показатели препарата «Нимбекс®» для детей в возрасте от 1 до 11 месяцев и от 1 года до 12 лет представлены в таблице. Дети в возрасте от 1 до 11 месяцев <table><tr><th>Начальная доза препарата «Нимбекс®» для внутривенного введения, мг/кг</th><th>Вид анестезии</th><th>Время до наступления 90% супрессии T1^a, мин</th><th>Время до наступления максимальной супрессии T1^a, мин</th><th>Время до наступления 25% спонтанного восстановления T1^a, мин</th></tr><tr><td>0,15</td><td>Галотан</td><td>1,4</td><td>2,0</td><td>52</td></tr><tr><td>0,15</td><td>Комбиниро-</td><td>1,4</td><td>2,0</td><td>47</td></tr></table>					Начальная доза препарата «Нимбекс®» для внутривенного введения, мг/кг	Вид анестезии	Время до наступления 90% супрессии T1 ^a , мин	Время до наступления максимальной супрессии T1 ^a , мин	Время до наступления 25% спонтанного восстановления T1 ^a , мин	0,15	Галотан	1,4	2,0	52	0,15	Комбиниро-	1,4	2,0	47	проводимости от 25 до 75 % и от 5 до 95 % составляет приблизительно 13 мин и 30 мин соответственно. Обратимость Вызванная препаратом Нимбекс® нервно-мышечная блокада легко устраняется под действием ингибиторов холинэстеразы в стандартных дозах. После введения ингибитора холинэстеразы в среднем при 10 % T₁ восстановления проводимости среднее время восстановления проводимости от 25 % до 75 % и до полного восстановления (соотношение T₄ : T₁ ≥ 0,7) составляет приблизительно 4 мин и 9 мин, соответственно. <u>Дети в возрасте от 1 месяца до 12 лет</u> Интубация трахеи Как и у взрослых, начальная доза препарата Нимбекс® для интубации трахеи у детей составляет 0,15 мг/кг, которая вводится быстро внутривенно в течение 5-10 с и создает оптимальные условия для интубации трахеи в течение 120 с после инъекции. Фармакодинамические данные для этих доз представлены в таблицах ниже. На основании фармакодинамических данных для обеспечения нервно-мышечной блокады меньшей продолжительности рекомендуется начальная доза препарата Нимбекс® 0,1 мг/кг; в этом случае сходные условия для интубации трахеи создаются через 120-150 с после введения препарата. Препарат Нимбекс® не изучался для проведения интубации у детей с классом III-IV по ASA. Данные по применению препарата Нимбекс® у детей младше 2 лет при проведении длительных или больших операций ограничены. При применении препарата Нимбекс® у детей в возрасте от 1 месяца до 12 лет продолжительность нервно-мышечной				
Начальная доза препарата «Нимбекс®» для внутривенного введения, мг/кг	Вид анестезии	Время до наступления 90% супрессии T1 ^a , мин	Время до наступления максимальной супрессии T1 ^a , мин	Время до наступления 25% спонтанного восстановления T1 ^a , мин																				
0,15	Галотан	1,4	2,0	52																				
0,15	Комбиниро-	1,4	2,0	47																				

Старая редакция					Новая редакция				
	ванная анестезия				блокады уменьшается, а ее спонтанное восстановление происходит быстрее по сравнению со взрослыми при одинаковых условиях анестезии. Выявляются незначительные отличия фармакодинамических показателей препарата Нимбекс® у детей в возрасте от 1 до 11 месяцев от таковых у детей в возрасте от 1 до 12 лет. Фармакодинамические показатели препарата Нимбекс® у детей в возрасте от 1 до 11 месяцев и от 1 года до 12 лет представлены в таблицах .				
Дети в возрасте от 1 года до 12 лет					Дети в возрасте от 1 до 11 месяцев				
Начальная доза препарата «Нимбекс®» для внутривенного введения, мг/кг	Вид анестезии	Время до наступления 90% супрессии T1 ^a , мин	Время до наступления максимальной супрессии T1 ^a , мин	Время до наступления 25% спонтанного восстановления T1 ^a , мин	Начальная доза препарата Нимбекс® для внутривенного введения, мг/кг	Вид анестезии	Время до наступления 90 % супрессии T ₁ , мин	Время до наступления максимальной супрессии T ₁ , мин	Время до наступления 25 % спонтанного восстановления T ₁ , мин
0,08	Галотан	1,7	2,5	31	0,15	Галотан	1,4	2,0	52
0,1	Комбинированная анестезия	1,7	2,8	28	0,15	Опиоидная	1,4	1,9	47
0,15	Галотан	2,3	3,0	43	Дети в возрасте от 1 года до 12 лет				
0,15	Комбинированная анестезия	2,6	3,6	38	Начальная доза препарата Нимбекс®	Вид анестезии	Время до наступления 90 % супрессии T ₁ , мин	Время до наступления максимальной супрессии T ₁ , мин	Время до наступления 25 % спонтанного
Галотан может увеличивать продолжительность нервно-мышечной блокады, вызванной препаратом «Нимбекс®», максимально на 20%. Информации об использовании препарата «Нимбекс®» у детей во время анестезии изофлураном или энфлураном нет, однако можно ожидать, что данные ингаляционные анестетики также способны увеличить продолжительность нервно-мышечной блокады, вызванной препаратом, максимально на 20%.									

Старая редакция		Новая редакция				
Поддерживающая доза. Продолжительность нервно-мышечной блокады может быть увеличена с помощью введения препарата «Нимбекс®» в поддерживающих дозах. При анестезии галотаном введение препарата «Нимбекс®» в дозе 0,02 мг/кг увеличивает продолжительность нервно-мышечной блокады приблизительно на 9 мин. Однако последующее введение поддерживающих доз не приводит к ее прогрессирующему удлинению. Спонтанное восстановление. После того, как спонтанное восстановление нервно-мышечной проводимости началось, его скорость не зависит от введенной дозы препарата «Нимбекс®». Во время анестезии опиоидами или галотаном среднее время восстановления проводимости с 25 до 75% и с 5 до 95% составляет приблизительно 11 мин и 28 мин соответственно. Обратимость. Вызванная препаратом «Нимбекс®» нервно-мышечная блокада легко устраняется под действием ингибиторов холинэстеразы в стандартных дозах. Среднее время восстановления проводимости с 25 до 75% и до полного восстановления (коэффициент $T_4:T_1 \geq 0,7$) после введения ингибитора холинэстеразы, в среднем при 13%, T_1 восстановления проводимости составляет приблизительно 2 мин и 5 мин, соответственно. Инфузионное введение <u>Взрослые и дети в возрасте от 1 месяца до 12 лет</u> Для поддержания нервно-мышечной блокады препарат «Нимбекс®» можно вводить путем инфузии. Для восстановления блокады T_1 на уровне 89-99% после появления признаков спонтанного восстановления нервно-мышечной проводимости рекомендуется начальная скорость инфузии 3 мкг/кг/мин (0,18 мг/кг/час). После первоначальной стабилизации нервно-мышечной блокады для ее поддержания на этом уровне у большинства пациентов достаточна скорость инфузии в пределах 1-2 мкг/кг/мин (0,06-0,12 мг/кг/час). Во время анестезии изофлураном или		для внутривенного введения, мг/кг				восстановления T_1 , мин
		0,15	Галотан	2,3	3,0	43
		0,15	Опиоидная	2,6	3,6	38
В случае применения препарата Нимбекс® не для интубации: может быть использована доза менее 0,15 мг/кг. Фармакодинамические данные для доз 0,08 и 0,1 мг/кг для детей в возрасте от 2 до 12 лет представлены в таблице ниже:						
Начальная доза препарата Нимбекс® для внутривенного введения, мг/кг	Вид анестезии	Время до наступления 90 % супрессии T_1 , мин	Время до наступления максимальной супрессии T_1 , мин	Время до наступления 25 % спонтанного восстановления T_1 , мин		
0,08	Галотан	1,7	2,5	31		
0,1	Опиоидная	1,7	2,8	28		
Галотан может увеличивать продолжительность нервно-мышечной блокады, вызванной препаратом Нимбекс®, не более чем на 20 %.						

Старая редакция	Новая редакция																													
энфлураном может потребоваться снижение скорости инфузии препарата «Нимбекс®» на 40%. Скорость инфузии зависит от концентрации цисатракурия безилата в инфузионном растворе, требуемой глубины нервно-мышечной блокады и массы тела пациента. В таблице приведены рекомендации по введению неразведенного раствора препарата «Нимбекс®» для внутривенного введения. Скорость инфузии препарата «Нимбекс®» раствор для внутривенного введения 2 мг/мл <table><tr><th rowspan="2">Масса больного, кг</th><th colspan="4">Доза (мкг/кг/мин)</th></tr><tr><th>1,0</th><th>1,5</th><th>2,0</th><th>3,0</th></tr><tr><td></td><th colspan="4">Скорость инфузии (мл/ч)</th></tr><tr><td>20</td><td>0,6</td><td>0,9</td><td>1,2</td><td>1,8</td></tr><tr><td>70</td><td>2,1</td><td>3,2</td><td>4,2</td><td>6,3</td></tr><tr><td>100</td><td>3,0</td><td>4,5</td><td>6,0</td><td>9,0</td></tr></table> Непрерывная инфузия препарата «Нимбекс®» с постоянной скоростью не сопровождается прогрессирующим усилением или ослаблением нервно-мышечной блокады. После прекращения инфузии препарата «Нимбекс®» спонтанное восстановление нервно-мышечной проводимости происходит со скоростью, сопоставимой с таковой после однократного болюсного введения препарата. Несмотря на то, что введение препарата «Нимбекс®» в виде инфузии специально не изучалось у детей в возрасте до 2 лет, по аналогии с дозами для болюсного введения, можно предположить, что скорость инфузии в этой возрастной группе должна быть такой же, как и у детей более старшего возраста. Особые группы пациентов <u>Новорожденные в возрасте до 1 месяца</u> Нет данных по применению препарата «Нимбекс®» у детей в возрасте до 1 месяца, поэтому дать рекомендации по дозированию	Масса больного, кг	Доза (мкг/кг/мин)				1,0	1,5	2,0	3,0		Скорость инфузии (мл/ч)				20	0,6	0,9	1,2	1,8	70	2,1	3,2	4,2	6,3	100	3,0	4,5	6,0	9,0	Информации об использовании препарата Нимбекс® у детей во время анестезии изофлураном или энфлураном нет, однако можно ожидать, что данные ингаляционные анестетики также способны увеличить продолжительность нервно-мышечной блокады, вызванной препаратом, не более чем на 20 %. <i>Поддерживающая доза (дети в возрасте от 2 до 12 лет)</i> Продолжительность нервно-мышечной блокады может быть увеличена с помощью введения препарата Нимбекс® в поддерживающих дозах. При анестезии галотаном введение препарата Нимбекс® детям в возрасте от 2 до 12 лет в дозе 0,02 мг/кг увеличивает продолжительность нервно-мышечной блокады приблизительно на 9 мин. Однако последующее введение поддерживающих доз не приводит к прогрессирующему удлинению блокады. Данных недостаточно для того, чтобы дать конкретные рекомендации по подбору поддерживающей дозы у детей в возрасте до 2 лет. Однако, очень ограниченные данные клинических исследований у детей до 2 лет показывают, что поддерживающая доза 0,03 мг/кг может продлить клинически эффективную нервно-мышечную блокаду до 25 мин при опиоидной анестезии. <i>Спонтанное восстановление</i> После того, как спонтанное восстановление нервно-мышечной проводимости началось, его скорость не зависит от введенной дозы препарата Нимбекс®. Во время анестезии опиоидами или галотаном среднее время восстановления проводимости от 25 до 75 % и от 5 до 95 % составляет
Масса больного, кг		Доза (мкг/кг/мин)																												
	1,0	1,5	2,0	3,0																										
	Скорость инфузии (мл/ч)																													
20	0,6	0,9	1,2	1,8																										
70	2,1	3,2	4,2	6,3																										
100	3,0	4,5	6,0	9,0																										

Старая редакция	Новая редакция
препарата в данной возрастной группе нельзя. <u>Пациенты пожилого возраста</u> Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. Фармакодинамика препарата «Нимбекс®» у них сходна с таковой у пациентов молодого возраста, однако действие препарата «Нимбекс®», как и других миорелаксантов, может начаться несколько позже. <u>Пациенты с нарушением функции почек</u> Коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Фармакодинамика препарата «Нимбекс®» у них сходна с таковой у пациентов с нормальной функцией почек, однако действие препарата «Нимбекс®» может начаться несколько позже. <u>Пациенты с нарушением функции печени</u> Коррекции дозы у пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности не требуется. Фармакодинамика препарата «Нимбекс®» у них сходна с таковой у пациентов с нормальной функцией печени, однако действие препарата «Нимбекс®» может начаться несколько раньше. <u>Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы</u> Препарат «Нимбекс®» успешно используется в качестве миорелаксанта при операциях на сердце. Быстрое введение препарата «Нимбекс®» (в течение 5-10 с) в виде болюса в любой изученной дозе (до 0,4 мг/кг включительно) пациентам с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями не сопровождается клинически значимыми реакциями со стороны сердечно-сосудистой системы. <u>Применение в отделениях интенсивной терапии (ОИТ)</u> Взрослым пациентам в ОИТ препарат «Нимбекс®» можно вводить внутривенно струйно (в виде болюса) и/или капельно (в виде инфузии). Для взрослых пациентов рекомендуемая начальная скорость инфузии препарата «Нимбекс®» составляет 3 мкг/кг/мин (0,18 мг/кг/час). Требуемая доза варьирует в широких пределах у разных пациентов и может со временем возрастать или	приблизительно 11 мин и 28 мин, соответственно. <u>Обратимость</u> Вызванная препаратом Нимбекс® нервно-мышечная блокада легко устраняется под действием ингибиторов холинэстеразы в стандартных дозах. Среднее время восстановления проводимости от 25 до 75 % и до полного восстановления (коэффициент $T_4 : T_1 \geq 0,7$) после введения ингибитора холинэстеразы, в среднем при 13 % T_1 восстановления проводимости составляет приблизительно 2 мин и 5 мин, соответственно. <u>Инфузионное введение</u> <i>Взрослые и дети в возрасте от 2 до 12 лет</i> Для поддержания нервно-мышечной блокады препарат Нимбекс® можно вводить инфузионно. Для восстановления блокады T_1 на уровне 89–99 % после появления признаков спонтанного восстановления нервно-мышечной проводимости рекомендуется начальная скорость инфузии 3 мкг/кг/мин (0,18 мг/кг/ч). После первоначальной стабилизации нервно-мышечной блокады для ее поддержания на этом уровне у большинства пациентов достаточна скорость инфузии в пределах 1–2 мкг/кг/мин (0,06–0,12 мг/кг/ч). Во время анестезии изофлураном или энфлураном может потребоваться снижение скорости инфузии препарата Нимбекс® на 40 %. Скорость инфузии зависит от концентрации цисатракурия безилата в инфузионном растворе, требуемой глубины нервно-мышечной блокады и массы тела пациента. В таблице приведены рекомендации по введению неразведенного раствора

Старая редакция	Новая редакция																												
снижаться. При клинических исследованиях средняя скорость инфузии составляла 3 мкг/кг/мин [от 0,5 до 10,2 мкг/кг/мин (от 0,03 до 0,6 мг/кг/час)]. Среднее время до полного спонтанного восстановления проводимости после длительной (до 6 дней) инфузии препарата «Нимбекс®» у пациентов в ОИТ составляет приблизительно 50 мин. Восстановление проводимости после инфузии препарата «Нимбекс®» у пациентов в ОИТ не зависит от длительности инфузии. <u>Применение у пациентов, которым проводятся операции на сердце в условиях гипотермии</u> Нет данных по применению препарата «Нимбекс®» во время операций на сердце в условиях гипотермии (25 °С-28 °С). Как и при использовании других миорелаксантов, скорость инфузии препарата «Нимбекс®», необходимая для поддержания адекватной миорелаксации в этих условиях, может быть значительно ниже. <u>Инструкция по использованию раствора</u> Разведенный раствор препарата «Нимбекс®» для внутривенного введения стабилен в течение, по крайней мере, 24 ч при температуре от 5 °С до 25 °С в концентрациях от 1,0 до 2,0 мг/мл в следующих растворах для внутривенного введения (в контейнерах из поливинилхлорида или полипропилена): - Раствор натрия хлорида для инфузий 0,9%; - Раствор декстрозы для инфузий 5%; - Раствор натрия хлорида 0,18% и декстрозы 4% для инфузий; - Раствор натрия хлорида 0,45% и декстрозы 2,5% для инфузий. Однако, поскольку препарат не содержит противомикробных консервантов, его разведение следует проводить непосредственно перед применением, разведенный раствор необходимо сразу ввести, а его остатки следует вылить.	препарата Нимбекс® для внутривенного введения, 2 мг/мл. Скорость инфузии препарата Нимбекс®, раствор для внутривенного введения, 2 мг/мл <table><tr><th rowspan="2">Масса тела пациента, кг</th><th colspan="4">Доза (мкг/кг/мин)</th><th rowspan="2">Скорость инфузии</th></tr><tr><th>1,0</th><th>1,5</th><th>2,0</th><th>3,0</th></tr><tr><td>20</td><td>0,6</td><td>0,9</td><td>1,2</td><td>1,8</td><td>мл/ч</td></tr><tr><td>70</td><td>2,1</td><td>3,2</td><td>4,2</td><td>6,3</td><td>мл/ч</td></tr><tr><td>100</td><td>3,0</td><td>4,5</td><td>6,0</td><td>9,0</td><td>мл/ч</td></tr></table> Непрерывная инфузия препарата Нимбекс® с постоянной скоростью не сопровождается прогрессирующим усилением или ослаблением нервно-мышечной блокады. После прекращения инфузии препарата Нимбекс® спонтанное восстановление нервно-мышечной проводимости происходит со скоростью, сопоставимой с таковой после однократного болюсного введения препарата. Несмотря на то, что введение препарата Нимбекс® в виде инфузии специально не изучалось у детей в возрасте до 2 лет, по аналогии с дозами для болюсного введения, можно предположить, что скорость инфузии в этой возрастной группе должна быть такой же, как и у детей более старшего возраста. Особые группы пациентов <i>Новорожденные в возрасте до 1 месяца</i> Данные по применению препарата Нимбекс® у детей в возрасте до 1 месяца отсутствуют, поэтому дать рекомендации по дозированию препарата у данной возрастной группы нельзя.	Масса тела пациента, кг	Доза (мкг/кг/мин)				Скорость инфузии	1,0	1,5	2,0	3,0	20	0,6	0,9	1,2	1,8	мл/ч	70	2,1	3,2	4,2	6,3	мл/ч	100	3,0	4,5	6,0	9,0	мл/ч
Масса тела пациента, кг	Доза (мкг/кг/мин)				Скорость инфузии																								
	1,0	1,5	2,0	3,0																									
20	0,6	0,9	1,2	1,8	мл/ч																								
70	2,1	3,2	4,2	6,3	мл/ч																								
100	3,0	4,5	6,0	9,0	мл/ч																								

Старая редакция	Новая редакция
Препарат «Нимбекс®» химически нестабилен при разведении в растворе Рингера. При введении других препаратов через ту же иглу или канюлю, через которые вводился препарат «Нимбекс®», иглу и канюлю рекомендуется промывать достаточным количеством совместимого раствора для внутривенного введения, например, раствором 0,9% натрия хлорида после введения каждого препарата. Препарат «Нимбекс®» стабилен только в кислых растворах, поэтому его не следует смешивать в одном шприце или вводить одновременно через одну иглу с щелочными растворами, например, с тиопенталом натрия. Если для инъекции препарата «Нимбекс®» используется периферическая вена мелкого калибра, ее следует промыть после введения препарата совместимым раствором для внутривенного введения, например, раствором 0,9% натрия хлорида.	<i>Пациенты пожилого возраста</i> Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. Фармакодинамика препарата Нимбекс® у них сходна с таковой у пациентов молодого возраста, однако действие препарата Нимбекс®, как и других миорелаксантов, может начаться несколько позже. <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> Коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Фармакодинамика препарата Нимбекс® у них сходна с таковой у пациентов с нормальной функцией почек, однако действие препарата Нимбекс® может начаться несколько позже. <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> Коррекции дозы у пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности не требуется. Фармакодинамика препарата Нимбекс® у них сходна с таковой у пациентов с нормальной функцией печени, однако действие препарата Нимбекс® может начаться несколько раньше. <i>Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы</i> Быстрое введение препарата Нимбекс® (в течение 5–10 с) в виде болюса в любой изученной дозе (до 0,4 мг/кг включительно ($8 \times \text{ЭД}_{95}$)) пациентам с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (I–III функциональный класс по NYHA, подвергшиеся аорто-коронарному шунтированию) не сопровождается клинически значимыми реакциями со стороны сердечно-сосудистой системы. Данные по применению препарата Нимбекс® у детей, подвергшихся кардиохирургическим операциям, отсутствуют.

Старая редакция	Новая редакция
	<i>Применение в отделениях интенсивной терапии (ОИТ)</i> Взрослым пациентам в ОИТ препарат Нимбекс® можно вводить внутривенно струйно (в виде болюса) и/или капельно (в виде инфузии). Для взрослых пациентов в ОИТ рекомендуемая начальная скорость инфузии препарата Нимбекс® составляет 3 мкг/кг/мин (0,18 мг/кг/ч). Требуемая доза варьирует в широких пределах у разных пациентов и может со временем возрастать или снижаться. В клинических исследованиях средняя скорость инфузии составляла 3 мкг/кг/мин [от 0,5 до 10,2 мкг/кг/мин (от 0,03 до 0,6 мг/кг/ч)]. Среднее время до полного спонтанного восстановления проводимости после длительной (до 6 дней) инфузии препарата Нимбекс® у пациентов в ОИТ составляет приблизительно 50 мин. Восстановление проводимости после инфузии препарата Нимбекс® у пациентов в ОИТ не зависит от длительности инфузии. <i>Применение у пациентов, которым проводятся операции на сердце в условиях гипотермии</i> Нет данных по применению препарата Нимбекс® во время операций на сердце в условиях гипотермии (25–28°C). Как и у других миорелаксантов, скорость инфузии, необходимая для поддержания адекватной хирургической миорелаксации в этих условиях, как ожидается, может быть значительно уменьшена. <i>Мониторинг</i> Как и при использовании других миорелаксантов, при применении препарата Нимбекс® для индивидуального подбора дозы рекомендуется мониторинг

Старая редакция	Новая редакция
	нейромышечной функции. Инструкция по использованию раствора Разведенный раствор препарата Нимбекс® для внутривенного введения стабилен в течение, по крайней мере, 24 ч при температуре от 5 до 25°C в концентрациях от 0,1 до 2,0 мг/мл в следующих растворах для внутривенного введения (в контейнерах из поливинилхлорида или полипропилена): • раствор натрия хлорида для инфузий 0,9 % (по массовой доле); • раствор декстрозы для инфузий 5 % (по массовой доле); • раствор натрия хлорида 0,18 % (по массовой доле) и декстрозы 4 % (по массовой доле) для инфузий; • раствор натрия хлорида 0,45 % (по массовой доле) и декстрозы 2,5 % (по массовой доле) для инфузий. Поскольку препарат не содержит противомикробных консервантов, его разведение следует проводить непосредственно перед применением, разведенный раствор необходимо сразу ввести, а неиспользованный раствор препарата Нимбекс® следует уничтожить. Препарат Нимбекс® химически нестабилен при разведении в растворе Рингера. При введении других препаратов через ту же иглу или канюлю, через которые вводился препарат Нимбекс®, иглу и канюлю после введения каждого препарата рекомендуется промывать достаточным количеством совместимого раствора для внутривенного введения, например, раствором натрия хлорида 0,9 % (по массовой доле).

Старая редакция	Новая редакция
	Препарат Нимбекс® стабилен только в кислых растворах, поэтому его не следует смешивать в одном шприце или вводить одновременно через одну иглу с щелочными растворами, например, с тиопенталом натрия. Если для инъекции препарата Нимбекс® используется периферическая вена мелкого калибра, ее следует промыть после введения препарата совместимым раствором для внутривенного введения, например, раствором натрия хлорида 0,9 % (по массовой доле).
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в зависимости от анатомо-физиологической классификации и частоты встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: <i>очень часто</i> ($\geq 1/10$), <i>часто</i> ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), <i>нечасто</i> ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), <i>редко</i> ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), <i>очень редко</i> ($< 1/10\ 000$, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и постмаркетингового наблюдения. Частота встречаемости нежелательных явлений <i>Со стороны иммунной системы</i> <i>Очень редко:</i> анафилактические реакции (могут варьировать по степени выраженности и тяжести). Очень редко сообщается о возникновении тяжелых анафилактических реакций у пациентов, получавших препарат «Нимбекс®» в сочетании с	ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: <i>очень часто</i> ($\geq 1/10$), <i>часто</i> ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), <i>нечасто</i> ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), <i>редко</i> ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), <i>очень редко</i> ($< 1/10\ 000$, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения. Данные клинических исследований Частота встречаемости нежелательных реакций Нарушения со стороны сердца Часто: брадикардия. Нарушения со стороны сосудов Часто: снижение артериального давления. Нечасто: покраснение кожи. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Нечасто: бронхоспазм. Нарушения со стороны кожи и

Старая редакция	Новая редакция
одним или несколькими анестетиками <i>Со стороны сердечно-сосудистой системы</i> <i>Часто:</i> брадикардия, снижение артериального давления <i>Нечасто:</i> покраснение кожи <i>Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i> <i>Нечасто:</i> бронхоспазм <i>Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани</i> <i>Очень редко:</i> миопатия, мышечная слабость (зарегистрировано несколько случаев на фоне продолжительного применения миорелаксантов у тяжелых пациентов в отделении интенсивной терапии, большинство из которых получали кортикостероиды. Причинно-следственная связь с введением цисатракурия безилата в этих случаях не была установлена). <i>Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки</i> <i>Нечасто:</i> сыпь	<i>подкожных тканей</i> Нечасто: сыпь. Данные пострегистрационного наблюдения <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i> Очень анафилактические редко: реакции. Анафилактические реакции могут варьировать по степени выраженности и тяжести после введения миорелаксантов. Очень редко сообщалось о возникновении тяжелых анафилактических реакций у пациентов, получавших препарат Нимбекс® в сочетании с одним или несколькими анестетиками. <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i> Очень миопатия, мышечная редко: слабость. Зарегистрировано несколько случаев миопатии и/или мышечной слабости на фоне продолжительного применения миорелаксантов у тяжелых пациентов в отделении интенсивной терапии, большинство из которых получали сопутствующую терапию кортикостероидами. Причинно-следственная связь с введением цисатракурия безилата в этих случаях, встречающихся редко, не была установлена.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ Многие препараты оказывают влияние на выраженность и/или продолжительность действия недеполяризующих миорелаксантов. Усиливают эффект миорелаксантов • средства для общей анестезии:	ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ Многие препараты оказывают влияние на выраженность и/или продолжительность действия недеполяризующих миорелаксантов.

Старая редакция	Новая редакция
- средства для ингаляционного наркоза, такие как энфлуран, изофлуран и галотан; - кетамин; • другие недеполяризующие миорелаксанты; • антибиотики, в том числе аминогликозиды, полимиксины, спектиномицин, тетрациклины, линкомицин и клиндамицин, бацитрацин, колистиметат натрия; • антиаритмические средства, включая пропранолол, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, лидокаин и другие местные анестетики, прокаинамид и хинидин; • диуретики, в том числе фуросемид и, возможно, тиазиды, маннитол и ацетазоламид; • соли магния; • соли лития; • ганглиоблокирующие средства: триметафана камзилат, гексаметония бензосульфонат. Ослабляют эффект миорелаксантов • Предшествующее длительное применение фенитоина или карбамазепина; • Предварительное введение суксаметония не оказывает влияния на длительность нервно-мышечной блокады, вызванной болюсным введением препарата «Нимбекс®», и не должно учитываться при выборе скорости инфузии препарата; • Введение суксаметония с целью увеличения длительности нервно-мышечной блокады, вызванной недеполяризующими миорелаксантами, может привести к длительной комплексной блокаде, которую бывает трудно устранить с помощью ингибиторов холинэстеразы; В редких случаях некоторые препараты могут ухудшать течение или способствовать проявлению латентной миастении gravis, а также вызывать миастенический синдром; в	Усиливают эффект миорелаксантов – средства для общей анестезии: • средства для ингаляционного наркоза, такие как энфлуран, изофлуран и галотан; • кетамин; • другие недеполяризующие миорелаксанты; – другие препараты: • антибиотики, в том числе аминогликозиды, полимиксины, спектиномицин, тетрациклины, линкомицин и клиндамицин; • антиаритмические препараты, включая пропранолол, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, лидокаин, прокаинамид и хинидин; • диуретики, в том числе фуросемид и, возможно, тиазиды, маннитол и ацетазоламид; • соли магния; • соли лития; • ганглиоблокирующие препараты: триметафана камзилат, гексаметония бензосульфонат. В редких случаях некоторые препараты могут ухудшать течение или способствовать проявлению латентной миастении gravis или вызывать миастенический синдром, в результате может наблюдаться повышенная чувствительность к недеполяризующим миорелаксантам. К подобным препаратам относят различные антибиотики, блокаторы бета-адренорецепторов (пропранолол, окспренолол), антиаритмические препараты (прокаинамид, хинидин), противоревматические препараты (хлорохин, пеницилламин), триметафана камзилат, хлорпромазин, стероиды,

Старая редакция	Новая редакция
результате может наблюдаться повышенная чувствительность к недеполяризующим миорелаксантам. К подобным препаратам относят различные антибиотики, блокаторы бета-адренорецепторов (пропранолол, окспренолол), антиаритмические средства (прокаионамид, хинидин), противоревматические средства (хлорохин, пеницилламин), триметафана камзилат, хлорпромазин, стероиды, фенитоин и литий. При введении в условиях, имитирующих инфузионную систему с У-образным катетером, препарат «Нимбекс®» совместим со следующими препаратами, обычно используемыми во время оперативного вмешательства: дроперидолом, фентанила цитратом, мидазолама гидрохлоридом. Препарат не совместим с кеторолака трометамолом и эмульсией для внутривенного введения пропофола. Терапия ингибиторами холинэстеразы, часто используемыми для лечения болезни Альцгеймера, например, донепезилом, может укорачивать длительность нервно-мышечной блокады и ослаблять блокирующий эффект препарата «Нимбекс®».	фенитоин и литий. Применение суксаметония с целью увеличения длительности нервно-мышечной блокады, вызванной недеполяризующими миорелаксантами, может привести к длительной комплексной блокаде, которую бывает трудно устранить с помощью ингибиторов холинэстеразы. Ослабляют эффект миорелаксантов: • предшествующее длительное применение фенитоина или карбамазепина; • терапия ингибиторами холинэстеразы, часто используемыми для лечения болезни Альцгеймера, например, донепезилом, может укорачивать длительность нервно-мышечной блокады и ослаблять блокирующий эффект препарата Нимбекс®. Без эффекта: • предварительное введение суксаметония не оказывает влияния на длительность нервно-мышечной блокады, вызванной болюсным введением препарата Нимбекс®, и не должно учитываться при выборе скорости инфузии препарата. При введении в условиях, имитирующих инфузионную систему с У-образным катетером, препарат Нимбекс® совместим со следующими препаратами, обычно используемыми во время оперативного вмешательства: альфентанила гидрохлоридом, дроперидолом, фентанила цитратом, мидазолама гидрохлоридом и суфентанила цитратом. Препарат не совместим с кеторолака трометамолом и эмульсией пропофола для внутривенного введения.

Старая редакция	Новая редакция
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Цисатракурия безилат вызывает паралич дыхательных и скелетных мышц, но не влияет на сознание и порог болевой чувствительности. Препарат «Нимбекс®» должны назначать анестезиологи или врачи других специальностей, имеющие опыт применения миорелаксантов. При назначении миорелаксантов, в том числе препарата «Нимбекс®», необходимо наблюдать за нервно-мышечной проводимостью, чтобы подобрать необходимую индивидуальную дозу препарата. Учитывая возможность перекрестных реакций между миорелаксантами, особую осторожность следует соблюдать при введении препарата «Нимбекс®» пациентам, у которых наблюдались реакции гиперчувствительности на другие миорелаксанты, поскольку была выявлена высокая частота встречаемости перекрестной чувствительности (более 50%). Цисатракурия безилат не обладает выраженными м-холиноблокирующими или ганглиоблокирующими свойствами, поэтому препарат «Нимбекс®» не оказывает клинически значимого эффекта на частоту сердечных сокращений и не влияет на брадикардию, вызываемую многими средствами для анестезии или стимуляцией блуждающего нерва во время операции. У пациентов с миастенией gravis и другими формами нервно-мышечных заболеваний значительно повышена чувствительность к недеполяризующим миорелаксантам. Рекомендуемая начальная доза препарата «Нимбекс®» у таких пациентов не должна превышать 0,02 мг/кг. Выраженные нарушения кислотно-щелочного равновесия и/или электролитного обмена могут повысить или снизить чувствительность пациентов к миорелаксантам. Влияние препарата «Нимбекс®» на пациентов со злокачественной гипертермией в анамнезе не изучалось. Влияние цисатракурия безилата на пациентов с ожогами также не изучалось. Однако, при назначении таким пациентам препарата	ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Препарат Нимбекс® вызывает паралич дыхательных и скелетных мышц, но не влияет на сознание или порог болевой чувствительности. Препарат Нимбекс® должны назначать врачи-анестезиологи или врачи других специальностей, имеющие опыт применения миорелаксантов. Необходимо обеспечить доступность и готовность оборудования для интубации трахеи и поддержания легочной вентиляции и адекватного насыщения крови кислородом. При назначении миорелаксантов, в том числе препарата Нимбекс®, необходимо наблюдать за нервно-мышечной проводимостью, чтобы подобрать необходимую индивидуальную дозу препарата. Следует соблюдать особую осторожность при применении препарата Нимбекс® у пациентов, у которых наблюдались реакции гиперчувствительности на другие миорелаксанты, поскольку была выявлена высокая частота встречаемости перекрестной чувствительности между миорелаксантами (более 50 %). Цисатракурия безилат не обладает выраженными м-холиноблокирующими или ганглиоблокирующими свойствами, поэтому препарат Нимбекс® не оказывает клинически значимого эффекта на частоту сердечных сокращений и не влияет на брадикардию, вызываемую многими средствами для анестезии или стимуляцией блуждающего нерва во время операции. У пациентов с миастенией gravis и другими формами нервно-мышечных заболеваний значительно повышена чувствительность к недеполяризующим

Старая редакция	Новая редакция
«Нимбекс®», как и других недеполяризующих миорелаксантов, необходимо иметь в виду большую величину дозы и меньшую продолжительность действия препарата у них. Препарат «Нимбекс®» является гипотоническим раствором и не должен вводиться в инфузионную систему, через которую осуществляется переливание крови. У пациентов с геми- и парапарезом при повреждениях нижних конечностей также может отмечаться резистентность к действию недеполяризующих миорелаксантов. Для правильного подбора дозы необходимо проводить мониторинг нейромышечного блока на неповрежденной конечности. Пациенты в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) Введение животным лауданозина (метаболита цисатракурия безилата и атракурия безилата) в высоких дозах ассоциируется с транзиторной мышечной гипотонией и в некоторых случаях - с симптомами возбуждения коры головного мозга. Имеются отдельные сообщения о развитии судорог у пациентов в ОИТ, которые получали атракурия безилат в сочетании с другими препаратами. Поскольку они обычно страдали одним или несколькими заболеваниями, предрасполагающими к появлению судорог (например, черепно-мозговая травма, гипоксическая энцефалопатия, отек головного мозга, вирусный энцефалит, уремия), то причинно-следственная связь развития судорог с лауданозином не установлена. Кроме того, следует иметь в виду, что концентрация лауданозина в плазме крови при введении препарата «Нимбекс®» приблизительно в 3 раза меньше, чем при инфузии атракурия безилата.	миорелаксантам. Рекомендуемая начальная доза препарата Нимбекс® у таких пациентов не должна превышать 0,02 мг/кг. Выраженные нарушения кислотно-щелочного равновесия и/или электролитного обмена могут повышать или снижать чувствительность пациентов к миорелаксантам. Влияние препарата Нимбекс® на пациентов со злокачественной гипертермией в анамнезе не изучалось. Исследования, проведенные на животных (свиньях), восприимчивых к злокачественной гипертермии, показали, что препарат Нимбекс® не вызывает этот синдром. Пациенты, переносящие операции с индуцированной гипотермией Не проводилось исследований препарата Нимбекс® у пациентов при операциях с индуцированной гипотермией (от 25 до 28°C). Как и у других миорелаксантов, скорость инфузии, необходимая для поддержания адекватной хирургической миорелаксации в этих условиях, как ожидается, может быть значительно уменьшена. Влияние препарата Нимбекс® у пациентов с ожогами также не изучалось. Однако при назначении таким пациентам препарата Нимбекс®, как и других недеполяризующих миорелаксантов, необходимо иметь в виду большую величину дозы и меньшую продолжительность действия препарата. Препарат Нимбекс®, раствор для внутривенного введения является гипотоническим раствором и не должен вводиться в инфузионную систему, через которую осуществляется переливание

Старая редакция	Новая редакция
	крови. У пациентов с геми- и парапарезом при повреждениях нижних конечностей также может отмечаться резистентность к действию недеполяризующих миорелаксантов. Для правильного подбора дозы необходимо проводить мониторинг нейромышечного блока на непораженной конечности. <i>Пациенты в отделениях интенсивной терапии (ОИТ)</i> Введение животным лауданозина (метаболита цисатракурия безилата и атракурия безилата) в высоких дозах было связано с транзиторным снижением артериального давления и в некоторых случаях — с симптомами возбуждения коры головного мозга. У наиболее чувствительных видов животных, наблюдались реакции на лауданозин в концентрациях, сопоставимых с таковыми, достигаемыми у некоторых пациентов, находящихся в ОИТ, после длительной инфузии атракурия. Имеются отдельные сообщения о развитии судорог у пациентов в ОИТ, которые получали атракурия безилат в сочетании с другими препаратами. Поскольку они обычно страдали одним или несколькими заболеваниями, предрасполагающими к появлению судорог (например, черепно-мозговая травма, гипоксическая энцефалопатия, отек головного мозга, вирусный энцефалит, уремия), то причинно-следственная связь развития судорог с лауданозином не установлена. Кроме того, следует иметь в виду, что концентрация лауданозина в плазме крови при введении препарата Нимбекс® приблизительно в 3 раза меньше, чем при инфузии атракурия безилата.
	Примечание: торговое наименование

Старая редакция	Новая редакция
	препарата с предупредительной маркировкой ® используется без кавычек по всему тексту инструкции по применению препарата Нимбекс®.

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»



Старкова Н.С.