

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Цисатракурия безилат, 2 мг/мл, раствор для внутривенного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: цисатракурия безилат.

Каждый мл раствора содержит: цисатракурия безилат – 2,68 мг (в пересчете на цисатракурий – 2,00 мг).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Прозрачная от бесцветного до светло-жёлтого или зеленовато-жёлтого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Цисатракурия безилат показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 1 месяца.

Препарат Цисатракурия безилат применяется во время хирургических операций, других вмешательств и в отделении интенсивной терапии (ОИТ). Он используется для миоплегии в качестве дополнения к общей анестезии или седации в отделении интенсивной терапии, для проведения интубации трахеи и искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ).

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Взрослые

Болюсное внутривенное введение

Интубация трахеи

Для интубации трахеи у взрослых рекомендуемая доза препарата Цисатракурия безилат, которую следует вводить в течение 5–10 секунд, составляет 0,15 мг/кг и обеспечивает оптимальные условия для интубации трахеи в течение 120 секунд после инъекции.

При введении более высоких доз препарата нервно-мышечная блокада наступает быстрее. В таблице приведены средние фармакодинамические показатели препарата Цисатракурия безилат 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.

Таблица 1. Средние значения данных по фармакодинамике в пределах средних значений доз препарата Цисатракурия безилат

Начальная доза препарата, мг/кг	Вид анестезии	Время до наступления 90 % супрессии T ₁ ^a , мин	Время до наступления максимальной супрессии T ₁ ^a , мин	Время до наступления 25 % спонтанного восстановления T ₁ ^a , мин
0,1	Опиоидная	3,4	4,8	45
0,15	Пропофол	2,6	3,5	55
0,2	Опиоидная	2,4	2,9	65
0,4	Опиоидная	1,5	1,9	91

^a — одиночное сокращение мышцы, приводящей большой палец руки, а также первое её 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 Цисатракурия безилат, на 15 %.

Поддерживающая доза

Продолжительность нервно-мышечной блокады может быть увеличена с помощью поддерживающих доз препарата Цисатракурия безилат. Так, во время анестезии опиоидами или пропофолом препарат Цисатракурия безилат в дозе 0,03 мг/кг удлиняет нервно-мышечную блокаду приблизительно на 20 минут. 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 Цисатракурия безилат.

Во время анестезии опиоидами или пропофолом среднее время восстановления нервно-мышечной проводимости от 25 до 75 % и от 5 до 95 % составляет приблизительно 13 минут и 30 минут соответственно.

Обратимость

Вызванная препаратом Цисатракурия безилат нервно-мышечная блокада легко устраняется под действием ингибиторов холинэстеразы в стандартных дозах. После введения ингибитора холинэстеразы в среднем при 10 % T_1 восстановления проводимости среднее время восстановления проводимости от 25 до 75 % и до полного восстановления (соотношение $T_4:T_1 \geq 0,7$) составляет приблизительно 4 минуты и 9 минут соответственно.

Инфузионное введение

Для поддержания нервно-мышечной блокады препарат Цисатракурия безилат можно вводить инфузионно. Для восстановления блокады T_1 на уровне 89–99 % после появления признаков спонтанного восстановления нервно-мышечной проводимости рекомендуется начальная скорость 3 мкг/кг/мин (0,18 мг/кг/ч). После первоначальной стабилизации нервно-мышечной блокады для её 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 Цисатракурия безилат 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 неразведённого раствора препарата Цисатракурия безилата.

Таблица 2. Скорость инфузии препарата Цисатракурия безилат, раствор для внутривенного введения, 2 мг/мл

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

Непрерывная инфузия препарата Цисатракурия безилат с постоянной скоростью не сопровождается прогрессирующим усилением или ослаблением нервно-мышечной блокады.

После прекращения инфузии препарата Цисатракурия безилат спонтанное восстановление нервно-мышечной проводимости происходит со скоростью, сопоставимой с таковой после однократного болюсного введения препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. Фармакодинамика препарата Цисатракурия безилат у них сходна с таковой у пациентов молодого возраста, однако действие препарата, как и других миорелаксантов, может начаться несколько позже.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Фармакодинамика препарата Цисатракурия безилат у них сходна с таковой у пациентов с нормальной функцией почек, однако действие препарата может начаться несколько позже.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы у пациентов с терминальной стадией печёночной недостаточности не требуется. Фармакодинамика препарата Цисатракурия безилат у них сходна с таковой у пациентов с нормальной функцией печени, однако его действие препарата Цисатракурия безилат может начаться несколько раньше.

Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы

Быстрое введение препарата Цисатракурия безилат (в течение 5–10 секунд) в виде болюса в любой изученной дозе (до 0,4 мг/кг включительно (8 x ЭД₉₅)) пациентам с тяжёлыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (I–III функциональный класс по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), подвергшиеся аортокоронарному шунтированию), не сопровождается клинически значимыми реакциями со стороны сердечно-сосудистой системы.

Данные по применению препарата Цисатракурия безилат у детей, подвергшихся кардиохирургическим операциям, отсутствуют.

Применение в ОИТ

Взрослым пациентам в ОИТ препарат Цисатракурия безилат можно вводить внутривенно струйно (в виде болюса) и/или капельно (в виде инфузии).

Для взрослых пациентов в ОИТ рекомендуемая начальная скорость инфузии препарата Цисатракурия безилат 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 Цисатракурия безилат у пациентов в ОИТ составляет приблизительно 50 минут.

Восстановление проводимости после инфузии препарата Цисатракурия безилат у пациентов в ОИТ не зависит от длительности инфузии.

Применение у пациентов, которым проводятся операции на сердце в условиях гипотермии

Нет данных по применению препарата Цисатракурия безилат 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.

Мониторинг

Как и при использовании других миорелаксантов, при применении препарата Цисатракурия безилат для индивидуального подбора дозы рекомендуется мониторинг нейромышечной функции.

Дети

Новорожденные в возрасте до 1 месяца

Данные по применению препарата Цисатракурия безилат у детей в возрасте до 1 месяца отсутствуют, поэтому дать рекомендации по дозированию препарата у данной возрастной группы нельзя.

Болюсное внутривенное введение

Дети в возрасте от 1 месяца до 12 лет

Интубация трахеи

Как и у взрослых, начальная доза препарата Цисатракурия безилат для интубации трахеи у детей составляет 0,15 мг/кг, которая вводится быстро внутривенно в течение 5–10 секунд и создаёт оптимальные условия для интубации трахеи в течение 120 секунд 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 Цисатракурия безилат 0,1 мг/кг; в этом случае сходные условия для интубации трахеи создаются через 120–150 секунд после введения препарата. Препарат Цисатракурия безилат не изучался для проведения интубации у детей с классом III–IV по Американскому обществу анестезиологов (ASA). Данные по применению препарата Цисатракурия безилат у детей младше 2 лет при проведении длительных или больших операций ограничены.

При применении препарата Цисатракурия безилат у детей в возрасте от 1 месяца до 12 лет продолжительность нервно-мышечной блокады уменьшается, а её спонтанное восстановление происходит быстрее по сравнению со взрослыми при одинаковых условиях анестезии. Выявляются незначительные отличия фармакодинамических показателей препарата Цисатракурия безилат у детей в возрасте от 1 до 11 месяцев от таковых у детей в возрасте от 1 до 12 лет. Фармакодинамические показатели препарата Цисатракурия безилат у детей в возрасте от 1 до 11 месяцев и от 1 года до 12 лет представлены в таблицах ниже:

Таблица 3. Дети в возрасте от 1 до 11 месяцев

Начальная доза препарата, 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
0,15	Галотан	1,4	2,0	52
0,15	Опиоидная	1,4	1,9	47

Таблица 4. Дети в возрасте от 1 года до 12 лет

Начальная доза препарата, 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
0,15	Галотан	2,3	3,0	43
0,15	Опиоидная	2,6	3,6	38

В случае применения препарата Цисатракурия безилат 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:

Таблица 5. Дети в возрасте от 2 до 12 лет

Начальная доза препарата, 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 Цисатракурия безилат, не более чем на 20 %.

Информация об использовании препарата Цисатракурия безилат 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 %.

Поддерживающая доза (дети в возрасте от 2 до 12 лет)

Продолжительность нервно-мышечной блокады может быть увеличена с помощью введения препарата Цисатракурия безилат в поддерживающих дозах. При анестезии галотаном введение препарата Цисатракурия безилат детям в возрасте от 2 до 12 лет в дозе 0,02 мг/кг увеличивает продолжительность нервно-мышечной блокады приблизительно на 9 минут. 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 минут при опиоидной анестезии.

Спонтанное восстановление

После того, как спонтанное восстановление нервно-мышечной проводимости началось, его скорость не зависит от введенной дозы препарата Цисатракурия безилат. Во время анестезии опиоидами или галотаном среднее время восстановления проводимости от 25 до 75 % и от 5 до 95 % составляет приблизительно 11 минут и 28 минут соответственно.

Обратимость

Вызванная препаратом Цисатракурия безилат 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 T₄:T₁ ≥ 0,7) после введения ингибитора холинэстеразы, в среднем при 13 % T₁ восстановления проводимости составляет, приблизительно 2 минуты и 5 минут соответственно.

Инфузионное введение

Режим дозирования для детей от 2 до 12 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Несмотря на то, что введение препарата Цисатракурия безилат 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.

Способ применения

Препарат применяют внутривенно.

Инструкции по использованию раствора см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к цисатракурия безилату или атракурия безилату, или к бензолсульфоновой кислоте и к другим производным бис-бензилизохинолинов, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Следует применять с осторожностью при нарушении кислотно-щелочного равновесия и электролитного баланса; карциноматозе или нервно-мышечных заболеваниях (в т. ч. миастения *gravis* и миастенический синдром) или других состояниях, которые могут привести к продолжительной нервно-мышечной блокаде; ожогах; гемипарезе или парепарезе.

Препарат Цисатракурия безилат вызывает паралич дыхательных и скелетных мышц, но не влияет на сознание или порог болевой чувствительности. Препарат Цисатракурия безилат должны назначать врачи-анестезиологи или врачи других специальностей, имеющих опыт применения миорелаксантов. Необходимо обеспечить доступность и готовность оборудования для интубации трахеи и поддержания лёгочной вентиляции и адекватного насыщения крови кислородом.

При назначении миорелаксантов, в том числе препарата Цисатракурия безилат, необходимо наблюдать за нервно-мышечной проводимостью, чтобы подобрать необходимую индивидуальную дозу препарата.

Следует соблюдать особую осторожность при применении препарата Цисатракурия безилат у пациентов, у которых наблюдались реакции гиперчувствительности на другие миорелаксанты, поскольку была выявлена высокая частота встречаемости перекрёстной чувствительности между миорелаксантами (более 50 %).

Цисатракурия безилат не обладает выраженными М-холиноблокирующими или ганглиоблокирующими свойствами, поэтому препарат Цисатракурия безилат 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 миорелаксантами. Рекомендуемая начальная доза препарата Цисатракурия безилат 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 миорелаксантами.

Влияние препарата Цисатракурия безилат на пациентов со злокачественной гипертермией в анамнезе не изучалось.

Исследования, проведенные на животных (свиньях), восприимчивых к злокачественной гипертермии, показали, что препарат Цисатракурия безилат не вызывает этот синдром.

Пациенты, переносящие операции с индуцированной гипотермией

Не проводилось исследований препарата Цисатракурия безилат у пациентов при операциях с индуцированной гипотермией (от 25 до 28 °C). Как и других миорелаксантов, скорость инфузии, необходимая для поддержания адекватной хирургической миорелаксации в этих условиях, как ожидается, может быть значительно снижена.

Влияние препарата Цисатракурия безилата у пациентов с ожогами также не изучалось. Однако при назначении таким пациентам препарата Цисатракурия безилат, как и других не-

деполяризующих миорелаксантов, необходимо иметь в виду большую величину дозы и меньшую продолжительность действия препарата.

Препарат Цисатракурия безилат 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 ОИТ

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, отёк 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 Цисатракурия безилат приблизительно в 3 раза меньше, чем при инфузии атракурия безилата.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Многие препараты оказывают влияние на выраженность и/или продолжительность действия недеполяризующих миорелаксантов.

Усиливают действие 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 натрия, 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 подоб-

ным препаратам относят различные антибиотики, блокаторы бета-адренорецепторов (пропранолол, окспренолол), антиаритмические препараты (прокаинамид, хинидин), противоревматические препараты (хлорохин, пеницилламин), триметафана камзилат, хлорпромазин, стероиды, 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 Цисатракурия безилат.

Без эффекта:

- предварительное введение суксаметония не оказывает влияния на длительность нервно-мышечной блокады, вызванной болюсным введением препарата Цисатракурия безилат, и не должно учитываться при выборе скорости инфузии препарата.

При введении в условиях, имитирующих инфузионную систему с Y-образным катетером, препарат Цисатракурия безилат совместим со следующими препаратами, обычно используемыми во время оперативного вмешательства: альфентанила гидрохлоридом, дропериолом, фентанила цитратом, мидазолама гидрохлоридом и суфентанила цитратом.

Препарат не совместим с кеторолака триметамолом и эмульсией пропофола для внутривенного введения.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат Цисатракурия безилат следует применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода. Исследования на животных показали, что препарат Цисатракурия безилат не оказывает тератогенного и токсического действия на плод.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли цисатракурия безилат или его метаболиты с грудным молоком у человека. Препарат следует применять в период грудного вскармливания только в том случае, если ожидаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для ребенка.

Фертильность

Влияние на репродуктивную функцию не изучалось.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Цисатракурия безилат всегда используется во время наркоза, следовательно, влияние на способность управлять автомобилем или другими движущимися механизмами будет такое же, как и у препаратов для наркоза.

Если после применения препарата Цисатракурия безилат предусмотрена ранняя выписка, пациентам не следует вести автотранспорт или управлять механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 6. Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко
<i>Нарушения со стороны сердца</i>			
брадикардия			
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>			
снижение артериального давления	покраснение кожи		
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>			
	бронхоспазм		
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			
	сыпь		

Таблица 7. Нежелательные реакции, зарегистрированные по данным пострегистрационных наблюдений

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>			
			анафилактические реакции ¹
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>			
			миопатия, мышечная слабость ²

¹ Анафилактические реакции могут варьировать по степени выраженности и тяжести после введения миорелаксантов. Очень редко сообщалось о возникновении тяжелых анафилактических реакций у пациентов, получавших препарат Цисатракурия безилат в сочетании с одним или несколькими анестетиками.

² 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза — риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Основными симптомами передозировки препарата Цисатракурия безилат являются длительный паралич мышц, включая дыхательные, и его последствия.

Лечение

До восстановления адекватного спонтанного дыхания очень важно поддерживать вентиляцию лёгких и оксигенацию крови. Необходима полная седация, так как препарат Цисатракурия безилат не влияет на сознание. При появлении признаков спонтанного восстановления нервно-мышечной проводимости, его можно ускорить с помощью ингибиторов холинэстеразы.

Назначение 0,04–0,7 мг/кг неостигмина метилсульфата при 10 % восстановлении проводимости обеспечивает 95 % восстановление (соотношение $T_4:T_1 \geq 0,7$) в среднем в течение от 9 до 10 минут. Время восстановления проводимости от 25 % до полного восстановления (соотношение $T_4:T_1 \geq 0,7$) при применении указанных доз неостигмина метилсульфата достигает 7 минут. Средний индекс восстановления от 25 % до 75 % составляет от 3 до 4 минут.

Назначение эдрофония хлорида в дозе 1,0 мг/кг при приблизительно 25 % восстановлении нейромышечного блока (16–30 %) обеспечивает 95 % восстановление (соотношение $T_4:T_1 \geq 0,7$) в среднем в течение от 3 до 5 минут.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: недеполяризующий миорелаксант периферического действия

Код АТХ: M03AC11

Механизм действия

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 ($ЭД_{95}$), 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.

$ЭД_{95}$ цисатракурия безилата во время опиоидной анестезии (тиопентал натрия, фентанил и мидазолам) составляет 0,05 мг/кг.

$ЭД_{95}$ цисатракурия безилата у детей во время галотановой анестезии составляет 0,04 мг/кг.

5.2. Фармакокинетические свойства

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 х $ЭД_{95}$).

Популяционное фармакокинетическое моделирование подтверждает и расширяет этот диапазон до 0,4 мг/кг (8 x ЭД₉₅).

Распределение

После введения доз 0,1 и 0,2 мг/кг цисатракурия безилата в виде инъекции взрослым хирургическим пациентам объём распределения в равновесном состоянии составляет от 121 до 161 мл/кг.

Биотрансформация

Цисатракурия безилат распадается в организме при физиологических значениях pH и температуры тела (элиминация Хоффмана) 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.

Элиминация

Выведение цисатракурия безилата является в основном органонезависимым, однако, выведение через печень и почки является первичным путем клиренса его метаболитов.

Фармакокинетические параметры препарата, вводимого в виде болюсных инъекций в дозе свыше 0,1 и 0,2 мг/кг взрослым хирургическим пациентам, представлены в таблице.

Таблица 8. Средние значения данных по фармакокинетике, соответствующие пределам средних значений доз цисатракурия безилата

Параметр	Пределы средних значений
Клиренс	4,7–5,7 мл/мин/кг
Объём распределения в равновесном состоянии	121–161 мл/кг
Период полувыведения	22–29 мин

Фармакокинетика при инфузионном введении

Фармакокинетика цисатракурия безилата после инъекции препарата в виде инфузии и болюса одинаковая. Средний клиренс цисатракурия безилата составляет 6,9 мл/кг/мин, а период полувыведения 28 минут. Выведение препарата не зависит от длительности инфузии и не отличается от такового при его болюсном введении.

Лица 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 минуты) не влияет на время восстановления нервно-мышечной проводимости у пожилых пациентов.

Почечная недостаточность

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.

Печёночная недостаточность

Клинически значимой разницы в фармакокинетике цисатракурия безилата у пациентов с терминальной стадией печёночной недостаточности и у здоровых добровольцев нет. В сравнительном исследовании у пациентов, которым показана трансплантация печени, и здоровых пациентов наблюдалась небольшая разница в объёме распределения (+21 %) и клиренсе (+16 %) цисатракурия безилата, но период полувыведения препарата и время восстановления нервно-мышечной проводимости не изменялись.

Пациенты ОИТ

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 7,5 мл/кг/мин и период полувыведения равен 27 минутам. 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

32 % масс./об. раствор бензолсульфоновой кислоты

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищённом от света месте, при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2,5 мл, 5 мл или 10 мл в ампулы нейтрального стекла марки НС-1 или НС-3, или 1-го гидролитического класса.

На каждую ампулу наклеивают этикетку из бумаги для печати офсетной или самоклеящуюся этикетку, или маркировку наносят на ампулу быстро закрепляющейся краской для стеклянных изделий.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или полиэтилентерефталатной.

По 1 или 2 контурных ячейковых упаковок с ножом для вскрытия ампул или скарификатором ампульным и листком-вкладышем в пачку из картона.

При упаковке ампул с кольцом излома или точкой надлома нож для вскрытия ампул или скарификатор ампульный не вкладывают.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Инструкция по использованию раствора

Разведенный раствор препарата Цисатракурия безилат для внутривенного введения стабилен с течением, по крайней мере, 24 ч при температуре от 5 до 25 °С 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, разведённый раствор необходимо сразу ввести, а неиспользованный раствор препарата Цисатракурия безилат следует уничтожить. Препарат Цисатракурия безилат химически нестабилен при разведении в растворе Рингера. При введении других препаратов через ту же иглу или канюлю, через которые вводился препарат Цисатракурия безилат, 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).

Препарат Цисатракурия безилат 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 Цисатракурия безилат 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).

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «ФАРМАКЛАБ» (ООО «ФАРМАКЛАБ»)

249033, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел. +7 (495) 984-28-40.

Факс: +7 (495) 984-28-41

e-mail: info@mirpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «ФАРМАКЛАБ» (ООО «ФАРМАКЛАБ»)

249033, Калужская область, г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел.: +7 (495) 984-28-40

Факс: +7 (495) 984-28-41

Электронная почта: info@mirpharm.ru

Для сбора сообщений о нежелательных реакциях:

Телефон круглосуточной линии с автоответчиком: +7 (495) 984-28-47

Электронная почта: pv@mirpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту