

**ИНСТРУКЦИЯ**  
по медицинскому применению препарата  
**МИОКСАНТ<sup>TM</sup>**  
раствор для внутривенного введения

**Торговое название: МИОКСАНТ<sup>TM</sup>**

**Международное непатентованное название:** цисатракурия бензилат

**Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения, 5 мг/2,5 мл.

**Состав:** активное вещество - цисатракурия бензилат - 2,68 мг/мл. (эквивалентно 2 мг/мл цисатракурия); вспомогательные вещества: раствор бензосульфоновой кислоты, вода для инъекций.

**Описание:** бесцветная или почти бесцветная прозрачная жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа** – недеполяризующий миорелаксант средней продолжительности действия, производное бензилизохинолина.

Код АТС – М03AC11

**Фармакологическое действие**

**Фармакодинамика**

При применении в дозах, в 8 раз превышающих ED<sub>50</sub> (средняя доза, необходимая для 95 % подавления реакции отводящей мышцы большого пальца в ответ на стимуляцию локтевого нерва), цисатракурия бензилат не вызывает дозодавливающее высыпание гистамина.

Цисатракурия бензилат связывается с холинорецепторами окончаний двигательных нервов и выступает в роли антиагониста ацетилхолина, тем самым вызывая конкурентную блокаду нервно-мышечной проводимости. Это действие быстро устраняется антихолинэстеразными средствами (неостигмин, эндофрин).

ED<sub>50</sub>-цисатракурия бензилата составляет 0,05 мг/кг массы тела во время анестезии опиоидами (тиопентал/фентанил/мидазолам).

ED<sub>50</sub>-цисатракурия бензилата у детей во время анестезии галотаном составляет 0,04 мг/кг.

**Фармакокинетика**

Цисатракурия бензилат подвергается метаболизму в организме при физиологических значениях pH и температуры путем элиминации Хоффмана (химический процесс) с образованием изуандиозина и моночертвичного акрилатного метаболита. Акрилатный метаболит подвергается гидролизу под действием неспецифических эстераз плазмы с образованием моночертвичного алковального метаболита. Метаболиты не обладают миорелаксирующей активностью. Выведение цисатракурия бензилата является в основном органонезависимым, но основными путями выведения метаболитов являются печень и почки.

**Фармакокинетика у взрослых пациентов**

Некомpartmentная фармакокинетика цисатракурия бензилата не зависит от дозы в диапазоне от 0,1 до 0,2 мг/кг (т.е. от 2 до 4 x ED95).

Фармакокинетические параметры цисатракурия бензилата в дозе от 0,1 до 0,2 мг/кг у взрослых хирургических пациентов:

Плазменный клиренс – 4,7 – 5,7 мл/мин/кг;

Объем распределения (V<sub>d</sub>) в равновесном состоянии – 121–161 мл/кг;

Период полураспада (T<sub>1/2</sub>) – 22–29 мин.

**Фармакокинетика у пожилых пациентов**

Нет клинически значимой разницы в фармакокинетике цисатракурия бензилата у лиц пожилого и молодого возраста.

**Фармакокинетика у пациентов с почечной/печеночной недостаточностью**

Клинически значимой разницы в фармакокинетике препарата у пациентов с конечной стадией почечной или печеночной недостаточности и у здоровых пациентов нет.

**Фармакокинетика во время инфузии**

Фармакокинетика цисатракурия бензилата при инфузии не отличается от таковой при однократном болюсном введении.

**Фармакокинетика пациентов в отделениях интенсивной терапии**

Фармакокинетические параметры цисатракурия бензилата у пациентов отделений интенсивной терапии, получающих его в виде длительных инфузий, сопоставимы с фармакокинетикой здоровых взрослых пациентов, получающих препарат в виде инфузии или однократного болюсного введения.

Выведение препарата не зависит от длительности инфузии.

Концентрация метаболитов цисатракурия бензилата у больных с недостаточной функцией печени или почек выше, чем у здоровых пациентов.

Однако, эти метаболиты не оказывают влияния на нервно-мышечную блокаду.

**Показания к применению**

Препарат применяется у взрослых и детей в возрасте с 1 месяца:

- для поддержания миоплегии, проведения интубации трахеи и искусственной вентиляции легких во время хирургических операций и других манипуляций;

- для проведения искусственной вентиляции легких в отделениях интенсивной терапии.

**Противопоказания**

Повышенная чувствительность к цисатракурия бензилату, атракурия бензилату, бензосульфоновой кислоте.

**Способ применения и дозы**

Препарат должны применять анестезиологи или врачи других специальностей, имеющие опыт применения миорелаксантов. При этом необходимо иметь условия для проведения интубации трахеи, искусственной вентиляции легких и соответствующую оксигенацию крови.

При применении препарата необходим контроль за нервно-мышечной функцией с целью определения необходимой индивидуальной дозы.

**Внутривенное болюсное введение**

**Взрослым** для интубации трахеи рекомендуемая доза цисатракурия бензилата составляет 0,15 мг/кг массы тела. Данная доза обеспечивает оптимальные условия для интубации трахеи через 120 секунд после инъекции препарата. При введении препарата в более высоких дозах нервно-мышечная блокада наступает быстрее.

В таблице приведены средние фармакодинамические показатели цисатракурия бензилата при введении в дозах от 0,1 до 0,4 мг/кг здоровым взрослым добровольцам во время анестезии опиоидами (тиопентал натрия, фентанил, мидазолам) или пропофолом.

Начальная доза препарата (мг/кг)	Анестезия	Время до наступления 90 % супрессии T <sub>1/2</sub> (мин)	Время до наступления максимальной супрессии T <sub>max</sub> (мин)	Время до наступления 25 % спонтанного восстановл. T <sub>recov</sub> (мин)
0,1	опиоид	3,4	4,8	45
0,15	пропофол	2,6	3,5	55
0,2	опиоид	2,4	2,9	65
0,4	опиоид	1,5	1,9	91

T<sub>1/2</sub> – одиночное сокращение, а также первый компонент реакции мышцы, приводящей большой палец руки, на супрамаксимальную электрическую стимуляцию локтевого нерва.

При анестезии энфлюраном или изофлураном возможно удлинение продолжительности блокады, вызванной первоначальной дозой цисатракурия бензилата, на 15 %.

**Поддерживающая доза**

Продолжительность нервно-мышечной блокады может быть увеличена с помощью поддерживающих доз препарата. Во время анестезии опиоидами или пропофолом препарат в дозе 0,03 мг/кг удлиняет нервно-мышечную блокаду примерно на 20 минут, однако последующее введение поддерживающих доз не приводит к дальнейшему увеличению длительности эффекта.

**Спонтанное восстановление**

Скорость спонтанного восстановления после нервно-мышечной блокады не зависит от введенной дозы цисатракурия бензилата. Во время анестезии опиоидами или пропофолом среднее время восстановления от 25 до 75 % и от 5 до 95 % составляет приблизительно 13 и 30 минут соответственно.

**Обратимость**

Нервно-мышечная блокада легко обратима под действием стандартных доз антихолинэстеразных средств. Среднее время восстановления проводимости от 25 до 75 % и до ее полного восстановления (коэффициент T<sub>1/2</sub>, T<sub>1/2</sub> ≥ 0,7) после введения антихолинэстеразного средства в среднем при 10 % T<sub>1/2</sub> восстановления проводимости составляет примерно 4 и 9 минут соответственно.

**Дозы для детей**

Для детей в возрасте от 1 месяца до 12 лет при интубации трахеи рекомендуемая начальная доза, как и у взрослых, составляет 0,15 мг/кг, препарат вводят быстро в течение 5-10 секунд. Данная доза обеспечивает оптимальные условия для интубации трахеи через 120 секунд после инъекции препарата.

У детей в возрасте от 1 месяца до 12 лет продолжительность нервно-мышечной блокады при введении препарата уменьшается, а спонтанное восстановление происходит быстрее, чем у взрослых при одинаковой анестезии.

Выявлены незначительные различия фармакодинамических показателей препарата у детей в возрасте 1-11 месяцев и у детей в возрасте 1-12 лет.

Фармакодинамические показатели цисатракурия бензилата для детей в возрасте 1-11 месяцев:

Доза препарата (мг/кг)	Анестезия	Время до наступления 90 % супрессии (мин)	Время до наступления максимальной супрессии (мин)	Время до наступления 25 % спонтанного восстановл. (мин)
0,15	галотан	1,4	2,0	52
0,15	опиоид	1,4	1,9	47

Фармакодинамические показатели цисатракурия бензилата для детей в возрасте 1-12 лет:

Доза препарата (мг/кг)	Анестезия	Время до наступления 90 % супрессии (мин)	Время до наступления максимальной супрессии (мин)	Время до наступления 25 % спонтанного восстановл. (мин)
0,15	галотан	2,3	3,0	43
0,15	опиоид	2,6	3,6	38

Возможно использование доз ниже 0,15 мг/кг (не для интубации трахеи).

Фармакодинамические показатели для доз 0,08 и 0,1 мг/кг у детей в возрасте 2-12 лет:

Доза препарата (мг/кг)	Анестезия	Время до наступления 90 % супрессии (мин)	Время до наступления максимальной супрессии (мин)	Время до наступления 25 % спонтанного восстановл. (мин)
0,08	галотан	1,7	2,5	31
0,1	опиоид	1,7	2,8	28

Применение цисатракурия бензилата после предшествующего введения суксаметона у детей не изучалось.

Галотан может увеличивать продолжительность нервно-мышечной блокады, вызванной цисатракурия бензилатом, максимально на 20 %. Данные о применении препарата у детей во время анестезии другими галогенсодержащими анестетиками отсутствуют, однако предполагается, что данные средства для ингаляционного наркоза также способны увеличивать продолжительность нервно-мышечной блокады, индуцированной цисатракурия бензилатом.

**Поддерживающая доза (дети в возрасте 2-12 лет)**

Продолжительность нервно-мышечной блокады может быть увеличена с помощью поддерживающих доз препарата. Во время анестезии галотаном препарат в дозе 0,02 мг/кг удлиняет клинически эффективную нервно-мышечную блокаду примерно на 9 минут. Последующее введение поддерживающих доз не приводит к дальнейшему увеличению длительности эффекта.

Нет достаточных данных относительно поддерживающих доз для детей в возрасте до двух лет. Тем не менее, по данным ограниченных сведений поддерживающая доза препарата, равная 0,03 мг/кг может продлить нервно-мышечную блокаду максимум на 25 минут во время анестезии опиоидами.

**Спонтанное восстановление**

Скорость спонтанного восстановления нервно-мышечной проводимости после ее наступления не зависит от введенной дозы цисатракурия бензилата. Во время анестезии опиоидами или галотаном среднее время восстановления от 25 до 75 % и от 5 до 95 % составляет приблизительно 11 и 28 минут соответственно.

## **Обратимость**

Вызванная препаратом нервно-мышечная блокада легко устраняется под действием стандартных доз антихолинэстеразных средств. Среднее время восстановления проводимости от 25 до 75 % и до ее полного восстановления (коэффициент  $T_1; T_2 \geq 0,7$ ) после введения антихолинэстеразного средства в среднем при 13 % Т<sub>1</sub>, восстановления проводимости составляет примерно 2 и 5 минут соответственно.

## **Внутривенная инфузия**

Взрослым и детям в возрасте 2-12 лет для поддержания нервно-мышечной блокады препарат можно вводить в виде инфузии. Для восстановления Т<sub>1</sub> супрессии на 89-99 % после появления признаков спонтанного восстановления рекомендуемая начальная скорость инфузии составляет 3 мкг/кг/мин. (0,18 мг/кг/час). После начального периода стабилизации нервно-мышечной блокады для ее поддержания на этом уровне в большинстве случаев скорость инфузии должна составлять 1-2 мкг/кг/мин. (0,06 – 0,12 мг/кг/час).

Во время анестезии изофлураном и энфлюраном может потребоваться снижение скорости инфузии цисатракурия бензилата на 40 %.

Скорость инфузии зависит от концентрации цисатракурия бензилата в инфузионном растворе, требуемой глубины нервно-мышечной блокады и массы тела больного.

Масса тела больного (кг)	Доза (мкг/кг/мин)			
	1,0	1,5	2,0	3,0
	Скорость инфузии (мл/час)			
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

Непрерывная инфузия препарата не сопровождается нарастающим увеличением или уменьшением нервно-мышечной блокады.

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

## **Новорожденные (в возрасте до 1 мес)**

Не рекомендуется применение препарата у детей в возрасте до 1 месяца из-за отсутствия данных.

## **Пациенты пожилого возраста**

Не требуется коррекция дозы. Фармакодинамика у пожилых пациентов сходна с таковой у пациентов молодого возраста, однако действие препарата может начаться несколько позже.

## **Пациенты с почечной недостаточностью**

Не требуется коррекция дозы. Фармакодинамика у этих пациентов сходна с таковой у пациентов с нормальной функцией почек, однако действие препарата может начаться несколько позже.

## **Пациенты с печеночной недостаточностью**

Не требуется коррекция дозы у пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности. Фармакодинамика у них сходна с таковой у пациентов с нормальной функцией печени, однако действие препарата может начаться несколько раньше.

## **Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями**

Быстро болюсное введение препарата (в течение 5-10 сек.) в любой изученной дозе (до 0,4 мг/кг (8x ED95) включительно) взрослым пациентам с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (III-IV класс NYHA) при операции аортокоронарного шунтирования не сопровождается клинически значимыми реакциями со стороны сердечно-сосудистой системы. Однако, существуют ограниченные данные относительно использования доз выше 0,3 мг/кг у этих пациентов.

Нет данных о применении препарата у детей во время хирургических операций на сердце.

## **Дозы для пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии (ОИТ)**

Взрослым пациентам, находящимся в ОИТ, препарат можно вводить в виде в/в болюсной инъекции или инфузии.

Рекомендуемая начальная скорость инфузии для взрослых 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 снижаться. При клинических исследованиях средняя скорость инфузии составляла 3 мкг/кг/мин [от 0,5 до 10,2 мкг/кг/мин (0,03-0,6 мг/кг/час)].

Среднее время до полного спонтанного восстановления проводимости после длительной (до 6 дней) инфузии препарата у пациентов в ОИТ составляет приблизительно 50 минут.

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

## **Правила приготовления, применения и хранения раствора**

Препарат предназначен для одноразового применения. Следует использовать только прозрачный раствор, не содержащий механических частиц.

Для разбавления препарата применяют: раствор Натрия хлорида 0,9%; раствор Глюкозы 5%; раствор Натрия хлорида 0,18 % с раствором Глюкозы 4%; раствор Натрия хлорида 0,45% с раствором Глюкозы 2,5%. В данных инфузионных растворах цисатракурия бензилат сохраняет стабильность в течение 24 часов при температуре 5-25 °C в концентрациях от 0,1 мг/мл до 2,0 мг/мл.

Так как препарат не содержит противомикробных консервантов, его следует разводить непосредственно перед применением. Приготовленный раствор необходимо сразу ввести, а его остатки следует вымыть.

При введении в условиях, имитирующих инфузионную систему с У-образным катетером, цисатракурия бензилат совместим со следующими препаратами, используемыми во время оперативного вмешательства: дропизидол, фентанила цитрат, мидазолама гидрохлорид, алфентанила гидрохлорид, суфентанила цитрат.

При введении других препаратов через ту же иглу или канюлю, через которые вводился цисатракурия бензилат, иглу и канюлю необходимо промыть достаточным количеством совместимого раствора для внутривенного введения (например, 0,9 % раствором Натрия хлорида) после введения каждого препарата.

Если для инъекции цисатракурия бензилата используется периферическая вена мелкого калибра, ее следует промыть после введения препарата совместным раствором для в/в введения (например, физиологическим раствором).

## **Побочное действие**

Часто – брадикардия, гипотензия; нечасто - покраснение кожи, бронхоспазм, сны; очень редко – анафилактические реакции различной степени тяжести (в отдельных случаях тяжелые анафилактические реакции при применении в сочетании с одним или несколькими анестетиками); в отдельных случаях - развитие миопатии и/или мышечной слабости после длительного применения миорелаксантов у пациентов в ОИТ, в большинстве случаев при совместном применении с кортикоステроядами (взаимосвязь с использованием цисатракурия бензилата не установлена).

## **Передозировка**

Симптомы: длительный паралич мышц и его последствия.

Лечение: Необходимо поддерживать вентиляцию легких и оксигенацию крови. Больной должен находиться под воздействием седативных средств (т.к. препарат не влияет на сознание). При появлении признаков спонтанного восстановления нервно-мышечной проводимости, его можно ускорить с помощью введения антихолинэстеразных средств.

## **Особые указания**

Препарат должны назначать анестезиологи или врачи других специальностей, имеющие опыт применения миорелаксантов. При этом необходимо иметь условия для проведения интубации трахеи, искусственной вентиляции легких и соответствующей оксигенации крови.

Цисатракурия бензилат вызывает паралич дыхательных и скелетных мышц, но не влияет на сознание и порог болевой чувствительности.

Соблюдать особую осторожность при введении препарата пациентам, у которых наблюдалась реакция повышенной чувствительности на другие миорелаксанты, ввиду высокой возможности развития перекрестной чувствительности между миорелаксантами (более чем в 50% случаев).

Цисатракурия бензилат не обладает выраженным ваготоническим и ганглиоблокирующими свойствами, поэтому препарат не оказывает клинически значимого действия на частоту сердечных сокращений и не вызывает брадикардию, вызываемую многими средствами для анестезии или стимуляцией блуждающего нерва во время операции.

У пациентов с миастенией и другими формами нервно-мышечных заболеваний значительно повышена чувствительность к недеполяризующим миорелаксантам. Рекомендуемая начальная доза препарата 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.

Нет данных о применении цисатракурия бензилата у пациентов со злокачественной гипертензией в анамнезе.

Нет данных относительно применения цисатракурия бензилата у новорожденных в возрасте до 1 месяца.

Нет достаточных данных о применении препарата во время операций на сердце в условиях гипотермии (25-28 °C). Как и при применении других миорелаксантов скорость инфузии препарата, необходимая для поддержания адекватной миорелаксации в этих условиях, может быть значительно ниже.

Действие препарата не изучено у пациентов с ожогами. Однако, при применении препарата у таких больных, как и других недеполяризующих миорелаксантов, необходимо учесть возможность увеличения необходимой дозы и сокращения длительности действия.

Препарат является гипотоническим раствором и не должен вводиться в инфузионную систему, через которую осуществляется переливание крови.

## **Пациенты в отделении интенсивной терапии**

Введение животным лауданозина (метаболит цисатракурия бензилата и атракурия бензилата) в высоких дозах ассоциировалось с транзиторной артериальной гипотензией и в отдельных случаях – с симптомами возбуждения коры головного мозга.

Следует иметь ввиду, что концентрация лауданозина в плазме при введении цисатракурия бензилата примерно в 3 раза ниже, чем при инфузии атракурия бензилата.

Имеются редкие сообщения о развитии судорог у пациентов в ОИТ, получающих атракурия бензилат совместно с другими препаратами. Однако, так как данные пациенты обычно имели одно или несколько заболеваний, предрасполагающих к возникновению судорог (черепно-мозговая травма, гипоксическая энцефалопатия, вирусный энцефалит, отек мозга, уремия), поэтому причинная связь между развитием судорог и лауданозином не установлена.

## **Применение при беременности и кормлении грудью**

Нет достоверных данных относительно применения препарата во время беременности. Не рекомендуется применение препарата в период беременности.

Не известно, выделяется ли цисатракурия бензилат или его метаболиты с грудным молоком.

## **Влияние на способность водить и использовать машины**

Препарат применяется в основной комбинации со средствами для общей анестезии, поэтому целесообразно принимать меры предосторожности, рекомендуемые после проведения анестезии.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Усиление действия недеполяризующими миорелаксантами наблюдается при их совместном применении со средствами для анестезии (энфлюран, изофлюран, галотан, кетамин); с другими недеполяризующими миорелаксантами; антибиотиками (аминогликозиды, полимиксины, тетрациклины, спектиномицин, линкомицин, клиндамицин); антиаритмическими средствами (пропранолол, аянтагонисты кальция, лидокаин, прокаинамид, хинидин); диуретиками (фуросемид, и, возможно, тиазиды, маннитол, ацетазоламид); солями магния; солями лития; ганглиоблокаторами (триметафаран, гексаметоний).

Предшествующее длительное применение фентанина или карбамазепина ослабляет действие миорелаксантов.

Предварительное введение суксаметона не оказывает влияния на продолжительность нервно-мышечной блокады, вызванной болюсным введением цисатракурия бензилата, и не требует изменения скорости инфузии.

Введение суксаметона с целью увеличения длительности нервно-мышечной блокады, вызванной недеполяризующими миорелаксантами, может привести к длительной и сложной блокаде, которая трудно устраняется антихолинэстеразными средствами.

В редких случаях некоторые препараты (антибиотики, бета-блокаторы (пропранолол, оксипренолол), антиаритмические средства (прокаинамид, хинидин), противоревматические средства (хлорквин, D-пеницилламин), триметафаран, хлорпромазин, стероиды, фенитон и литий) могут ухудшать течение или способствовать проявлению латентной миастении, а также вызывать миастенический синдром, что может сопровождаться повышенной чувствительностью к недеполяризующим миорелаксантам.

Применение антихолинэстеразных препаратов, часто используемых при болезни Альцгеймера (например, донепезил), может сократить продолжительность и степень нервно-мышечной блокады, вызванной цисатракурия бензилатом.

## **Фармацевтическая несовместимость**

Цисатракурия бензилат химически нестабилен при разведении в растворе Рингера, растворе Рингер Лактата и растворе Глюкозы 5% с Рингер лактатом; не рекомендуется разводить препарат в данных растворах.

Цисатракурия бензилат стабилен только в кислых растворах, поэтому его нельзя смешивать в одном шприце или вводить через одну и ту же иглу вместе с пропофолом или растворами щелочей (например, тиопентал натрия).

Препарат несовместим с кеторолаком, трометамолом, инъекционной эмульсией пропофола.

Условия хранения. Хранить в холодильнике при температуре 2-8 °C в защищенном от света и недоступном для детей месте. Не замораживать.

Срок хранения. 2 года. Препарат следует использовать до даты, указанной на упаковке.

Форма выпуска. Раствор для внутривенного введения, 5 мг/2,5 мл во флаконе из стекла. 5 флаконов вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия отпуска из аптек. Отпускается по рецепту.

## **Производитель**



ЗАО «Ликвор», Армения

Ереван, Коиняня 7/9

Тел.: 37460 37 88 00

E-mail: info@liqvor.com