МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РФ
ЛП 002701 - 101114
СОГЛАСОВАНО

# ИНСТРУКЦИЯ

**по применению лекарственного препарата для медицинского применения**

**Круарон**

**Регистрационный номер**

**Торговое наименование**

Круарон

**Международное непатентованное название**

Рокурония бромид

**Лекарственная форма**

Раствор для внутривенного введения

**Состав:**

*Активное вещество*

Рокурония бромид — 10 мг.

*Вспомогательные вещества*

Натрия ацетата тригидрат — 2,0 мг, Натрия хлорид — 3,3 мг, Уксусная кислота ледяная — до pH 4,0, Вода для инъекций — до 1 мл.

**Описание**

Прозрачная от бесцветного до светло-коричневого цвета жидкость

**Фармакотерапевтическая группа**

Недеполяризующий миорелаксант периферического действия

**Код АТХ**

M03AC09

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

*Механизм действия*

Рокурония бромид — быстродействующий, недеполяризующий миорелаксант промежуточного действия, обладающий всеми фармакологическими эффектами

(кураreподобными), характерными для данного класса препаратов. Он конкурентно блокирует н-холинорецепторы концевой пластинки мотонейронов. Антагонистами этого действия являются ингибиторы холинэстеразы, такие как неостигмина метилсульфат, эдрофония хлорид и пиридостигмина бромид.

*Фармакодинамические эффекты*

$ED_{90}$ (доза, необходимая для подавления на 90 % сократительной реакции длинного сгибателя большого пальца кисти в отчет на стимуляцию локтевого нерва) при внутривенной общей анестезии составляет примерно 0,3 мг/кг рокурония бромида. $ED_{95}$ у младенцев ниже, чем у взрослых и детей старше 2 лет (0,25; 0,35 и 0,40 мг/кг соответственно).

Клиническая продолжительность действия (время до спонтанного восстановления сократительной способности скелетных мышц до 25 % от исходного значения) при дозе 0,6 мг/кг рокурония бромида составляет 30–40 минут. Общая продолжительность (время до спонтанного восстановления сократительной способности скелетных мышц до 90 % от исходного значения) составляет 50 минут. Среднее время спонтанного восстановления сократительной способности скелетных мышц от 25 до 75 % от исходного значения (индекс восстановления) после болюсной дозы 0,6 мг/кг рокурония бромида равно 14 минутам. При более низких дозах (0,3–0,45 мг/кг рокурония бромида ($1–1,5\times ED_{90}$)) начало действия наступает позже, а продолжительность действия короче. При высоких дозах 2 мг/кг рокурония бромида клиническая продолжительность действия составляет 110 минут.

*Интубация трахеи при проведении плановой анестезии*

В течение 60 секунд после внутривенного введения 0,6 мг/кг рокурония бромида ($2\times ED_{90}$ при внутривенной анестезии) практически у всех пациентов достигается приемлемое для интубации состояние, а у 80 % из них условия для интубации расцениваются как отличные. Общее расслабление скелетной мускулатуры, достаточное для любых хирургических вмешательств, достигается в течение 2 минут. После введения 0,45 мг/кг рокурония бромида приемлемые условия для интубации создаются через 90 секунд.

*Быстрая последовательная индукция анестезии*

При быстрой последовательной индукции анестезии с применением пропофола или фентанила/тиопентала натрия, после введения 1 мг/кг рокурония бромида, у 93 % и 96 % пациентов соответственно через 60 секунд достигаются приемлемые для интубации условия. Из них у 70 % пациентов они расцениваются как отличные. Клиническая продолжительность действия рокурония бромида при этой дозе составляет около 1 часа, после чего нервно-мышечная проводимость может быть восстановлена. При быстрой последовательной индукции анестезии с применением пропофола или фентанила/тиопентала натрия, после

введения 0,6 мг/кг рокурония бромида, у 81 % и 75 % пациентов соответственно через 60 секунд достигаются приемлемые для интубации условия.

*Дети*

Среднее время начала действия у младенцев и детей старше 1 года при интубационной дозе, равной 0,6 мг/кг рокурония бромида, несколько короче, чем у взрослых. Сравнение между различными возрастными группами показало, что начало действия у новорожденных и подростков наступает в среднем несколько быстрее (через 1 мин), чем у младенцев (до 1–2 месяца), детей 3–23 месяцев и детей 2–11 лет (0,4; 0,6 и 0,8 мин соответственно). У детей по сравнению с младенцами и взрослыми продолжительность действия и время восстановления нервно-мышечной проводимости могут быть короче. Сравнение между различными возрастными группами показало, что среднее время восстановления $T_3$ у новорожденных и младенцев более длинное (56,7 и 60,7 мин соответственно), чем у детей 3–23 месяцев, 2–11 лет и подростков (45,4; 37,6 и 42,9 мин соответственно).

**Среднее (стандартное отклонение) время начала и клиническая продолжительность действия после введения 0,6 мг/кг рокурония бромида в качестве начальной интубационной дозы* в ходе (поддерживающей) анестезии севофлураном/динитрогена оксидом или изофлураном/ динитрогена оксидом у детей**

| | Время до максимальной блокады**, мин | Время до восстановления Т3**, мин |
|---|---|---|
| Новорожденные (0–27 дней), n = 10 | 0,98 (0,62) | 56,69 (37,04)<br>n = 9 |
| 1–2 месяца, n = 11 | 0,44 (0,19)<br>n = 10 | 60,71 (16,52) |
| 3–23 месяца<br>n = 28 | 0,59 (0,27) | 45,46 (12,94)<br>n = 27 |
| 2–11 лет<br>n = 34 | 0,84 (0,29) | 37,58 (11,82) |
| Подростки (12–17 лет)<br>n = 31 | 0,98 (0,38) | 42,90 (15,83)<br>n = 30 |

* Доза рокурония бромида, введенная в течение 5 секунд.

** Рассчитана от момента завершения введения интубационной дозы рокурония бромида.

*Пожилые пациенты, пациенты с заболеваниями печени и (или) желчевыводящих путей и (или) с почечной недостаточностью*

Продолжительность действия поддерживающих доз (0,15 мг/кг) рокурония бромида при энфлурановой или изофлурановой анестезии может быть несколько больше у пациентов пожилого возраста и у пациентов с заболеваниями печени и (или) почек (примерно

20 минут), чем у пациентов без нарушений функции экскреторных органов при внутривенной анестезии (примерно 13 минут). Кумулятивный эффект (прогрессирующее увеличение продолжительности действия) при многократном введении рекомендованных поддерживающих доз не наблюдался.

*Отделение интенсивной терапии*

После непрерывной инфузии рокурония бромида в отделении интенсивной терапии время восстановления train-of-four (TOF)–отношения (отношения величин четвертого и первого ответов мышцы на четырехразрядную (TOF) стимуляцию) до 0,7 зависит от степени блокады в конце инфузии. После непрерывной инфузии в течение 20 часов или более, среднее время (диапазон) между повторным появлением $T_2$ (второго ответа мышцы) в ответ на TOF-стимуляцию и восстановлением TOF-отношения до 0,7 приблизительно составляет 1,5 (1–5) часа у пациентов без полиорганной недостаточности и 4 (1–25) часа у пациентов с полиорганной недостаточностью.

*Сердечно-сосудистая хирургия*

У пациентов, подготавливаемых к операциям на сердце, наиболее частыми изменениями, наблюдаемыми во время развития максимального блока после введения 0,6–0,9 мг/кг рокурония бромида, являются слабое и клинически невыраженное увеличение частоты сердечных сокращений (максимально на 9 %) и увеличение среднего артериального давления — максимально на 16 % от исходных значений.

*Восстановление нервно-мышечной проводимости*

Введение ингибиторов холинэстеразы (неостигмина метилсульфат, пиридостигмина бромид или эдрофония хлорид) при повторном появлении $T_2$ или при первых признаках клинического восстановления блокирует действие рокурония бромида.

***Фармакокинетика***

После внутривенного введения однократной болюсной дозы рокурония бромида изменение его концентрации в плазме крови проходит три экспоненциальные фазы. У здоровых взрослых средний (95 % ДИ) терминальный период полувыведения составляет 73 (66–80) минут, (кажущийся) объем распределения в равновесных условиях составляет 203 (193–214) мл/кг, плазменный клиренс равен 3,7 (3,5–3,9) мл/кг/мин.

Рокурония бромид выводится с мочой и желчью. В течение 12–24 часов экскреция с мочой достигает 40 %. После введения радиоактивно меченого рокурония бромида, спустя 9 дней, экскреция радиоактивной метки с мочой составила 47 %, с фекалиями — 43 %. Приблизительно 50 % выводится в неизмененном виде. Плазменные метаболиты не обнаружены.

*Дети*

Фармакокинетику рокурония бромида у детей (n = 146) в возрасте 0–17 лет изучали с помощью популяционного анализа объединенных фармакокинетических данных из двух клинических исследований с применением севофлурана (индукция) и изофлурана/динитрогена оксида (поддержание анестезии). Показано, что все фармакокинетические параметры линейно пропорциональны массе тела (схожий клиренс, л/кг/ч). Объем распределения (л/кг) и терминальный период полувыведения (ч) снижается с возрастом. Ниже представлены фармакокинетические (ФК) параметры у детей, сгруппированные по возрастам:

**ФК-параметры (среднее [CO]) рокурония бромида у детей при применении севофлурана и динитрогена оксида (индукция) и изофлурана/динитрогена оксида (поддержание анестезии)**

| ФК-параметры | Возрастные группы | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Новорожденные (0–27 дней) | 1–2 месяца | 3–23 месяцев | 2–11 лет | подростки |
| Cl, л/кг/ч | 0,31 (0,07) | 0,3 (0,08) | 0,33 (0,1) | 0,35 (0,09) | 0,29 (0,14) |
| Объем распределения, л/кг | 0,42 (0,06) | 0,31 (0,03) | 0,23 (0,03) | 0,18 (0,02) | 0,18 (0,01) |
| $T_{1/2}\beta$, ч | 1,1 (0,2) | 0,9 (0,3) | 0,8 (0,2) | 0,7 (0,2) | 0,8 (0,3) |

***Пожилые пациенты, пациенты с заболеваниями печени и (или) желчевыводящих путей и (или) с почечной недостаточностью***

Плазменный клиренс у пациентов пожилого возраста и у пациентов с нарушением функции почек замедлен, однако эти различия в большинстве исследований не достигали статистической значимости. У пациентов с печеночной недостаточностью период полувыведения возрастает в среднем на 30 минут, клиренс снижается на 1 мл/кг/мин (см. также раздел «Способ применения и дозы»).

***Отделение интенсивной терапии***

При введении рокурония бромида в виде непрерывной инфузии с целью облегчения проведения искусственной вентиляции легких в течение 20 часов и более, средний период полувыведения и средний (кажущийся) объем распределения в равновесном состоянии рокурония бромида увеличиваются. В контролируемых клинических исследованиях обнаружена высокая межиндивидуальная вариация, зависящая от характера и степени (поли)органной недостаточности и индивидуальных характеристик пациента. У пациентов с

полиорганной недостаточностью средний (±СО) период полувыведения составил 21,5 (±3,3) часов, (кажущийся) равновесный объем распределения — 1,5 (±0,8) л/кг, а плазменный клиренс — 2,1 (±0,8) мл/кг/мин (см. также раздел «Способ применения и дозы»).

**Показания к применению**

Облегчение интубации трахеи при проведении плановых хирургических вмешательств и быстрой последовательной индукции анестезии и обеспечение расслабления скелетной мускулатуры во время хирургических вмешательств у взрослых и детей с 1 месяца.

Облегчение интубации трахеи в ходе быстрой последовательной индукции и при проведении интубации и искусственной вентиляции легких в отделениях интенсивной терапии у взрослых.

**Противопоказания**

Гиперчувствительность к рокуронию или к бромид-иону или к любому вспомогательному веществу.

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

***Беременность***

Клинические данные о применении рокурония бромида во время беременности отсутствуют. По результатам доклинических исследований прямое и косвенное нежелательное влияние на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и постнатальное развитие не обнаружено.

***Кесарево сечение***

У пациенток, подвергающихся кесаревому сечению, рокурония бромид может быть применен в составе быстрой последовательной индукции анестезии, при условии отсутствия риска трудной интубации, применении достаточных доз анестетиков или после проведения интубации на фоне применения суксаметония. Однако при введении рокурония бромида в дозе 0,6 мг/кг приемлемые для интубации условия могут не возникнуть до истечения 90 секунд после введения. Показано, что такая доза у женщин, подвергающихся кесареву сечению, является безопасной. Рокуроний бромид не влияет на оценку по шкале Апгар, на мышечный тонус плода или на его кардиореспираторную адаптацию. Только очень незначительные количества рокурония бромида проникают через плацентарный барьер, что не приводит к возникновению клинически значимых нежелательных реакций у новорожденного.

*Примечание 1:* дозы 1 мг/кг исследовались при проведении быстрой последовательной индукции анестезии, но не у пациенток, подвергшихся операции кесарева сечения. Поэтому этой группе рекомендуется вводить исключительно 0,6 мг/кг.

*Примечание 2:* поскольку соли магния усиливают нервно-мышечный блок, у пациенток, получающих соли магния по поводу токсикоза беременности, восстановление после нейромышечной блокады, вызванной миорелаксантами, может быть замедлено или недостаточно. В связи с этим, у таких пациентов дозу рокурония бромида снизить и подобрать в зависимости от сократительной реакции.

***Грудное вскармливание***

Сведения о способности рокурония бромида проникать в грудное молоко отсутствуют. По результатам доклинических исследований рокурония бромид лишь в небольших количествах проникал в грудное молоко. Рокурония бромид в небольшом количестве обнаружен в молоке лактирующих крыс. Данные о применении рокурония бромида в период кормления грудью у человека отсутствуют. Рокурония бромид следует вводить кормящей грудью женщине, лишь если врач сочтет, что польза превышает риски.

**Способ применения и дозы**

***Режим дозирования***

Равно как и другие блокаторы нервно-мышечного проведения, рокурония бромид должен применяться опытными специалистами (или под их контролем), имеющими опыт применения таких лекарственных препаратов.

Подобно другим периферическим миорелаксантам, каждому пациенту дозу рокурония бромида следует подбирать индивидуально. При ее определении следует принимать во внимание метод общей анестезии, предполагаемую продолжительность операции, возможное взаимодействие с другими препаратами, вводимыми до и (или) во время наркоза и общее состояние пациента.

В целях оценки степени подавления и восстановления нервно-мышечных реакций рекомендуется использовать соответствующие инструментальные методы.

Средства для ингаляционного наркоза усиливают блокирующее действие рокурония бромида на нервно-мышечные синапсы. Это усиление, однако, становится клинически значимым, только когда в ходе общей анестезии концентрация летучих веществ в тканях достигает значения, достаточного для такого взаимодействия. Следовательно, подбор дозы рокурония бромида следует проводить путем введения более низких поддерживающих доз препарата через более длительные интервалы или же, используя более низкие скорости инфузии препарата во время длительных (более 1 часа) операций, проводящихся с использованием

ингаляционного наркоза (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Взрослым пациентам в качестве общего правила при проведении эндотрахеальной интубации и для обеспечения миорелаксации при операциях различной длительности, а также при применении в палатах интенсивной терапии рекомендуются следующие дозы.

*При хирургических вмешательствах*

Эндотрахеальная интубация

Стандартная доза рокурония бромида для проведения эндотрахеальной интубации составляет 0,6 мг/кг массы тела, которая примерно через 60 секунд у большинства пациентов обеспечивает приемлемые для интубации трахеи условия. При проведении быстрой последовательной индукции анестезии рекомендуемая доза равна 1 мг/кг массы тела. В этом случае приемлемые условия для интубации трахеи достигаются у всех пациентов через 60 секунд. Если в целях быстрой последовательной индукции анестезии вводится доза 0,6 мг/кг массы тела, интубацию трахеи пациенту рекомендуется проводить через 90 секунд после введения рокурония бромида.

Рекомендации по применению рокурония бромида в целях быстрой последовательной индукции анестезии у пациентов, подвергающихся кесаревому сечению, представлены в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания».

Высокие дозы

При необходимости введения более высоких доз следует знать, что по результатам клинических исследований применение рокурония бромида в дозе до 2 мг/кг не приводило к повышению частоты или тяжести сердечно-сосудистых нежелательных реакций. Введение таких доз рокурония бромида сокращает время начала его действия и увеличивает его продолжительность (см. раздел «Фармакодинамика»).

Поддерживающие дозы

Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 0,15 мг/кг массы тела; при длительном ингаляционном наркозе ее следует уменьшить до 0,075–0,1 мг/кг. Поддерживающие дозы лучше всего вводить в тот момент, когда степень мышечных сокращений восстанавливается до 25 % от исходного или при мониторинге в режиме четырехразрядной стимуляции (TOF) появляются 2–3 ответа.

Непрерывная инфузия

Если рокурония бромид вводят посредством непрерывной инфузии, рекомендуется давать нагрузочную дозу, равную 0,6 мг рокурония бромида на кг массы тела, а когда нервно-мышечная проводимость начнет восстанавливаться, начать инфузию. Скорость инфузии следует подобрать таким образом, чтобы сократительная реакция скелетных мышц

находилась на уровне 10 % от исходного или поддержания 1–2 ответов при мониторинге в режиме четырехразрядной стимуляции (TOF). У взрослых при внутривенной анестезии скорость инфузии, необходимая для поддержания мышечного расслабления на этом уровне, составляет 0,3–0,6 мг/кг/ч, а при ингаляционном наркозе — 0,3–0,4 мг/кг/ч. Необходимо постоянно проводить мониторинг нервно-мышечной проводимости, поскольку у различных пациентов и при различных методах анестезии требуемая скорость инфузии может варьировать.

Дети

Дозы, рекомендуемые для интубации при проведении обычной анестезии и ее поддержания, у детей 1–2 месяцев, 3–23 месяцев, 2–11 лет, подростков аналогичны взрослым.

Однако продолжительность действия однократной интубационной дозы у детей 1–2 месяцев длиннее, чем у детей других возрастных групп (см. раздел «Фармакодинамика»).

При непрерывной инфузии ее скорость у детей (за исключением детей 2–11 лет) аналогична взрослым. Детям 2–11 лет может потребоваться более высокая скорость введения.

Таким образом, рекомендуемая начальная скорость инфузии у детей 2–11 лет равна таковой у взрослых, впоследствии ее корректируют для поддержания сократительной реакции на уровне 10 % от исходной или 1–2 ответов при мониторинге в режиме четырехразрядной стимуляции (TOF).

Опыт применения рокурония бромида в целях быстрой последовательной индукции анестезии у детей ограничен. В связи с этим препарат не рекомендован для облегчения проведения интубации трахеи во время быстрой последовательной индукции анестезии у детей.

Пожилые пациенты, пациенты с заболеваниями печени и (или) желчевыводящих путей и (или) с почечной недостаточностью

Стандартная доза для интубации трахеи у пожилых пациентов и пациентов с заболеваниями печени и (или) желчевыводящих путей, а также при наличии почечной недостаточности составляет 0,6 мг/кг массы тела. При проведении процедуры быстрой последовательной индукции у пациентов с предполагаемой пролонгированной продолжительностью действия миорелаксантов, рекомендуется вводить 0,6 мг/кг рокурония бромида. Независимо от техники введения, рекомендуемая поддерживающая доза составляет 0,075–0,1 мг/кг массы тела, рекомендуемая скорость инфузии равна 0,3–0,4 мг/кг/ч (см. также «Непрерывная инфузия»).

Пациенты с избыточной массой тела и ожирением

При применении препарата у пациентов с избыточной массой тела или ожирением (таковыми считаются пациенты, масса тела которых на 30 % превышает идеальную) дозу уменьшают из расчета на идеальную массу тела.

*Применение в отделении интенсивной терапии*

Интубация трахеи

Дозы аналогичны таковым при хирургических вмешательствах.

Поддерживающие дозы

Рекомендуемая нагрузочная доза составляет 0,6 мг/кг массы тела, с последующим переводом на непрерывную инфузию препарата при восстановлении нейромышечной проводимости до 10 % от исходного или получении 1–2 ответов при стимуляции в режиме TOF. Во всех случаях подбор дозы осуществляется индивидуально. Рекомендуемая начальная скорость введения в целях поддержания 80–90 % мышечного блока (1–2 ответа при TOF-стимуляции) у взрослых пациентов составляет 0,3–0,6 мг/кг/ч в течение первого часа, после чего, на протяжении последующих 6–12 часов, скорость введения снижают в соответствии с индивидуальной реакцией. После этого индивидуальные потребности остаются относительно постоянными.

По результатам контролируемых клинических исследований выявлена значительная межиндивидуальная вариация часовой скорости инфузии, со средним значением 0,2–0,5 мг/кг/ч в зависимости от характера и степени органных нарушений, сопутствующего лечения и индивидуальных особенностей пациента. В целях обеспечения оптимального контроля за каждым пациентом настоятельно рекомендуется осуществлять непрерывный мониторинг нервно-мышечной проводимости. Имеются данные о применении рокурония бромида продолжительностью до 7 дней.

Особые группы пациентов

Не рекомендуется применение препарата для облегчения проведения искусственной вентиляции легких в отделениях интенсивной терапии у детей и пациентов пожилого возраста, из-за отсутствия данных по безопасности и эффективности у этих групп пациентов.

***Способ введения***

Рокурония бромид вводят внутривенно в виде болюсной инъекции или непрерывной инфузии.

Со следующими инфузионными жидкостями проведены исследования совместимости: рокурония бромид в концентрации 0,5 и 2 мг/мл совместим с 0,9 % раствором натрия хлорида, 5 % раствором декстрозы, 5 % раствором декстрозы в солевом растворе, стерильной водой для инъекций, Рингера-лактатом и Гемацелем. Введение следует начать

непосредственно после смешивания и завершить в течение 24 часов. Неиспользованный раствор подлежит утилизации.

Поскольку препарат не содержит консерванта, раствор необходимо использовать сразу после вскрытия флакона.

После разведения инфузионными жидкостями (см. выше) препарат остается химически и физически стабильным в течение 72 часов при температуре 30 °С. С микробиологической точки зрения разведенный препарат следует ввести немедленно. Если препарат не применяется немедленно, то пациент/врач ответственны за время и условия хранения до применения, которые обычно не должны превышать 24 часа при температуре 2–8 °С, если только разведение не проводится в контролируемых и валидированных асептических условиях.

**Побочное действие**

Наиболее часто возникающими побочными лекарственными реакциями являются боль/реакции в месте введения, изменения основных жизненных показателей и увеличение продолжительности нервно-мышечного блока. Наиболее частыми серьезными нежелательными лекарственными реакциями являются анафилактические и анафилактоидные реакции и связанные с ними симптомы. См. также таблицу ниже.

| Системно-органный класс по MedDRA | Предпочтительный термин[1] | |
|---|---|---|
| | Нечасто/редко[2] (<1/100, >1/10 000) | Очень редко (<1/10 000) |
| Со стороны иммунной системы | | Гиперчувствительность<br>Анафилактическая реакция<br>Анафилактоидная реакция<br>Анафилактический шок<br>Анафилактоидный шок |
| Со стороны нервной системы | | Вялый паралич |
| Со стороны сердца | Тахикардия | |
| Со стороны сосудов | Снижение артериального давления | Коллапс и шок<br>«Приливы» крови |
| Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения | | Бронхоспазм |
| Со стороны кожи и подкожных тканей | | Ангионевротический отек<br>Крапивница<br>Сыпь<br>Эритематозная сыпь |

| Системно-органный класс по MedDRA | Предпочтительный термин[1] | |
|---|---|---|
| | Нечасто/редко[2] (<1/100, >1/10 000) | Очень редко (<1/10 000) |
| Мышечно-скелетные нарушения и нарушения со стороны соединительной ткани | | Мышечная слабость[3]<br>Стероидная миопатия |
| Общие нарушения и реакции в месте введения | Неэффективность препарата<br>Сниженный лекарственный эффект/ терапевтический ответ<br>Повышенный лекарственный эффект/ терапевтический ответ<br>Боль в месте инъекции<br>Реакция в месте введения | Отек лица |
| Травмы, отравления и процедурные осложнения | Пролонгация нервно-мышечной блокады<br>Замедление восстановления после анестезии | Дыхательные осложнения после анестезии |

[1] Частота основана на пострегистрационном наблюдении и данных доступной литературы.
[2] Пострегистрационное наблюдение не дает точных оценок, в связи с этим частота была разбита на две, а не пять категорий.
[3] После длительного применения в отделении интенсивной терапии

***Анафилаксия***

Очень редко, но сообщалось о возникновении тяжелых анафилактических реакций в ответ на введение миорелаксантов, включая рокурония бромид. Анафилактические/анафилактоидные реакции проявляются бронхоспазмом, изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы (например, снижением артериального давления, тахикардией, коллапсом–шоком) и изменениями со стороны кожи (например, ангионевротическим отеком, крапивницей). В некоторых случаях эти реакции заканчивались летальным исходом. Вследствие потенциальной тяжести этих реакций всегда необходимо учитывать возможность их возникновения и быть наготове.

Поскольку известно, что миорелаксанты могут вызвать локальное и системное высвобождение гистамина, при введении этих препаратов всегда необходимо учитывать возможность возникновения зуда и эритематозных реакций в месте введения и (или) генерализованных гистаминоподобных (анафилактоидных) реакций (см. также описание выше).

В клинических исследованиях, после быстрого болюсного введения 0,3–0,9 мг/кг рокурония бромида отмечалось лишь незначительное повышение плазменной концентрации гистамина.

***Пролонгация нервно-мышечной блокады***

Наиболее частой нежелательной реакцией миорелаксантов является увеличение продолжительности их фармакологического действия сверх необходимого периода времени. Степень этой реакции может варьировать от слабости скелетной мускулатуры до глубокого и продолжительного паралича скелетных мышц, приводящего к дыхательной недостаточности или апноэ.

***Миопатия***

После применения различных миорелаксантов в отделении интенсивной терапии в комбинации с глюкокортикоидами отмечалась миопатия (см. раздел «Особые указания»).

***Реакции в месте введения***

Во время быстрой последовательной индукции анестезии сообщалось о болезненных ощущениях при инъекции, особенно если пациент все еще в сознании, и в особенности при применении в качестве средства для индукции анестезии пропофола. В клинических исследованиях боль при инъекции отмечалась у 16 % пациентов, подвергшихся быстрой последовательной индукции анестезии пропофолом, и менее чем у 0,5 % пациентов, подвергшихся быстрой последовательной индукции анестезии фентанилом и тиопенталом натрия.

***Дети***

Мета-анализ 11 клинических исследований у детей (n = 704), в которых применялся рокурония бромид (до 1 мг/кг), показал, что тахикардия возникала с частотой 1,4 %.

**Передозировка**

При передозировке необходимо продолжить искусственную вентиляцию легких и введение седативных препаратов. Имеется два варианта прерывания нервно-мышечной блокады: (1) при обратимой выраженной и глубокой блокаде у взрослых допускается применять сугаммадекс. Доза сугаммадекса зависит от степени нервно-мышечной блокады. (2) С началом спонтанного восстановления дыхания возможно введение ингибитора холинэстеразы (например, неостигмина метилсульфата, эдрофония хлорида, пиридостигмина бромида) или сугаммадекса (в необходимых дозах). Если введение ингибитора холинэстеразы не снимает блокирующего эффекта рокурония бромида, вентиляцию продолжают до восстановления самостоятельного дыхания. Многократное введение ингибитора холинэстеразы может быть опасным.

В доклинических исследованиях тяжелое угнетение сердечно-сосудистой системы не возникало вплоть до достижения общей дозы, равной 750×$ED_{90}$ (135 мг/кг рокурония бромида).

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Показано, что нижеперечисленные лекарственные препараты влияют на силу и (или) длительность действия недеполяризующих миорелаксантов.

***Влияние других лекарственных препаратов на рокурония бромид***

*Усиление эффекта*

– Ингаляционные анестетики - галогенизированные углеводороды усиливают нервно-мышечный блок, вызванный применением рокурония бромида. Этот эффект становится заметным при введении поддерживающих доз (см. раздел «Способ применения и дозы»). Восстановление нервно-мышечной проводимости с помощью ингибиторов холинэстеразы может замедляться.

– Предшествующее введение суксаметония (см. раздел «Особые указания»).

– Длительное сопутствующее введение глюкокортикостероидов и рокурония бромида в отделении интенсивной терапии может привести к увеличению продолжительности нервно-мышечной блокады или к миопатии (см. разделы «Побочное действие» и «Особые указания»).

Другие препараты:

– антибиотики: аминогликозиды, линкозамиды и полипептидные антибиотики, антибиотики ациламинопенициллинового ряда;

– диуретики, хинидин и его изомер хинин, соли магния, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, соли лития, местные анестетики (лидокаин внутривенно, бупивакаин эпидурально) и острое введение фенитоина или β-адреноблокаторов.

Рекураризация в послеоперационном периоде отмечалась после введения аминогликозидных, линкозамидных, полипептидных и ациламинопенициллиновых антибиотиков, хинидина, хинина и солей магния.

*Ослабление эффекта*

– Предшествующее длительное введение фенитоина или карбамазепина.

– Кальция хлорид, калия хлорид.

– Ингибиторы протеаз (габексат, улинастатин).

*Различный эффект*

– Введение других недеполяризующих миорелаксантов в комбинации с рокурония бромидом может вызвать ослабление или усиление нервно-мышечной блокады, в зависимости от очередности введения и от применяемого миорелаксанта.

– При введении после рокурония бромида суксаметония может привести к потенцированию или ослаблению нервно-мышечной блокады, вызванной рокурония бромидом.

***Влияние рокурония бромида на другие лекарственные препараты***

Комбинация рокурония бромида с лидокаином может приводить к более быстрому началу действия последнего.

*Дети*

Формальные исследования лекарственных взаимодействий не проводились. При применении рокурония бромида у детей необходимо учитывать упомянутые выше взаимодействия и придерживаться соответствующих мер предосторожности (см. раздел «Особые указания»).

***Несовместимость***

Установлено, что рокурония бромид несовместим в одном с растворе, содержащем следующие препараты: амфотерицин В, амоксициллин, азатиоприн, цефазолин, клоксациллин, дексаметазон, диазепам, эноксимон, эритромицин, фамотидин, фуросемид, гидрокортизона натрия сукцинат, инсулин, метогекситал, метилпреднизолон, преднизолона натрия сукцинат, тиопентал натрия, триметоприм и ванкомицин.

Рокурония бромид не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе «Способ применения и дозы».

Если рокурония бромид предполагается вводить через инфузионную систему, предназначенную для введения и других препаратов, необходимо перед и после введения рокурония бромида должным образом ее промыть (например, 0,9 % раствором натрия хлорида).

**Особые указания**

Поскольку рокурония бромид вызывает паралич дыхательных мышц, пациентам, получающим этот препарат, абсолютно показана искусственная вентиляция легких вплоть до удовлетворительного восстановления самостоятельного дыхания. Подобно другим миорелаксантам, необходимо предусмотреть возможные трудности интубации трахеи, особенно при применении препарата в составе методики быстрой последовательной индукции анестезии.

Подобно другим миорелаксантам, после применения рокурония бромида отмечались случаи развития остаточного блока. Чтобы предупредить осложнения, возникающие в результате развития остаточного блока, рекомендуется проводить экстубацию трахеи только после того, как нервно-мышечная проводимость восстановится в достаточной степени. Также следует учитывать и другие факторы, которые могут вызывать развитие остаточного блока после экстубации в послеоперационном периоде (например, лекарственное взаимодействие или состояние пациента). Если таковое не является стандартной практикой, необходимо рассмотреть возможность введения препаратов, восстанавливающих нервно-мышечную проводимость (сугаммадекса или ингибиторов холинэстеразы), особенно в случаях, при которых возникновение остаточного блока наиболее вероятно.

Сообщалось о высокой частоте перекрестной чувствительности между миорелаксантами. В связи с этим, по возможности, до введения рокурония бромида, необходимо исключить гиперчувствительность к другим миорелаксантам. У чувствительных пациентов рокурония бромид следует применять лишь по абсолютным показаниям. Если у пациента в ходе общей анестезии возникает реакция гиперчувствительности, в последующем их необходимо проверить на гиперчувствительность к другим миорелаксантам.

Рокурония бромид может увеличивать частоту сердечных сокращений.

После длительного применения миорелаксантов в отделениях интенсивной терапии отмечен продолжительный паралич и (или) слабость скелетной мускулатуры. В целях предотвращения возможной пролонгации нервно-мышечной блокады и (или) передозировки необходимо, чтобы в течение всего периода применения миорелаксантов осуществлялся мониторинг нервно-мышечной проводимости, а также, чтобы пациенты получали адекватное обезболивание и седативные препараты. Более того, миорелаксанты следует вводить в тщательно подобранных дозах в соответствии с индивидуальной реакцией пациента, причем введение должно осуществляться опытным врачом, знакомым с действием миорелаксантов или под его наблюдением, а также при использовании подходящей технологии нервно-мышечного мониторинга.

После продолжительного введения недеполяризующих миорелаксантов в комбинации с терапией глюкокортикостероидами в отделении интенсивной терапии регулярно сообщалось о развитии миопатии. В связи с этим пациентам, получающим и миорелаксанты и глюкокортикостероиды, срок введения миорелаксанта следует, по возможности, максимально ограничить.

Если для интубации применяется суксаметоний, то введение рокурония бромида следует отложить до клинического восстановления нервно-мышечной проводимости, сниженной вследствие введения суксаметония.

**Следующие состояния могут повлиять на фармакокинетику и (или) фармакодинамику рокурония бромида**

***Заболевания печени и (или) желчевыводящих путей и (или) почечная недостаточность***

Поскольку рокуроний выводится с мочой и желчью, препарат следует с осторожностью применять у пациентов с клинически выраженными заболеваниями печени и (или) желчевыводящих путей и (или) почечной недостаточностью. У этих групп пациентов наблюдалась пролонгация эффекта при дозе рокурония бромида, равной 0,6 мг/кг массы тела.

***Увеличение времени циркуляции***

Факторы, приводящие к увеличению времени циркуляции рокурония бромида в крови, такие как сердечно-сосудистые заболевания, пожилой возраст и отечность, приводящая к увеличению объема распределения, могут способствовать более позднему началу действия. Вследствие сниженного клиренса продолжительность действия также может быть снижена.

***Нервно-мышечные заболевания***

Подобно другим миорелаксантам, рокурония бромид следует с крайней осторожностью применять у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями или перенесших полиомиелит, поскольку реакция на миорелаксанты в этих случаях может быть сильно искажена. Величина и характер этих изменений могут быть очень разными. У пациентов с тяжелой миастенией или миастеническим синдромом (синдром Итона-Ламберта) небольшие дозы рокурония бромида могут вызвать выраженную нервно-мышечную блокаду, поэтому подбор эффективной дозы следует проводить, исходя из ответа.

***Гипотермия***

При проведении хирургических вмешательств на фоне гипотермии миорелаксирующий эффект рокурония бромида усиливается, а длительность действия увеличивается.

***Ожирение***

Подобно другим миорелаксантам, у пациентов с ожирением рокурония бромид может оказывать более длительный эффект, а спонтанное восстановление нормального состояния нервно-мышечной проводимости после его применения может быть более длительным.

***Ожоги***

У пациентов с ожогами может развиться резистентность к недеполяризующим миорелаксантам. Подбор эффективной дозы следует проводить, исходя из ответа.

*Состояния, которые могут усилить эффект рокурония бромида*

Гипокалиемия (например, после тяжелой рвоты, диареи или лечения диуретиками), гипермагниемия, гипокальциемия (после массивных переливаний крови), гипопротеинемия, обезвоживание, ацидоз, гиперкапния, кахексия.

В связи с этим, тяжелые нарушения электролитного баланса, изменения pH крови или дегидратация должны, по возможности, быть скорректированы.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими видами деятельности**

Поскольку рокурония бромид применяют в качестве вспомогательного средства при проведении общей анестезии, следует соблюдать обычные меры предосторожности, рекомендуемые после проведения общей анестезии для амбулаторных пациентов. Не рекомендуется управлять потенциально опасными механизмами или водить машину в течение 24 часов после полного восстановления нервно-мышечной проводимости, вызванной рокурония бромидом.

**Форма выпуска**

Раствор для внутривенного введения 10 мг/мл (50 мг/5 мл, 100 мг/ 10 мл).

По 5 мл или 10 мл во флаконы бесцветного, нейтрального стекла, герметично укупоренные пробками резиновыми с обкаткой колпачками алюминиевыми или алюмо-пластиковыми с контролем первого вскрытия.

12 флаконов по 5 мл или 10 флаконов по 10 мл вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона с перегородками или специальными гнездами из картона (для стационаров).

20, 50 или 100 флаконов (по 5 мл или 10 мл) с равным количеством инструкций по применению, помещают в коробку из картона (для стационаров).

**Условия хранения**

При температуре не выше 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

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

**Условия отпуска**

Для стационаров.

**Производитель**

ООО «ЛЭНС-Фарм», дочерняя компания ОАО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, корпус 67.

Адрес производства и приема претензий: 601125, Владимирская обл., Петушинский р-н, пос. Вольгинский, корпус 67, корпус 95.

Тел: (49243) 7-17-53.

Генеральный директор Н.Н.Максутова