МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003904-171016
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

РОРЕЛАКС

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер

Торговое наименование препарата: Рорелакс

Международное непатентованное наименование

Рокурония бромид

Лекарственная форма

Раствор для внутривенного введения.

Состав на 1 мл

Активное вещество:

рокурония бромид 10 мг;

Вспомогательные вещества:

натрия ацетата тригидрат 3,3 мг,

натрия хлорид 1,7 мг,

уксусная кислота ледяная (до pH 3,5 - 4,5.),

натрия гидроксид (до pH 3,5 - 4,5.),

вода для инъекций до 1,0 мл.

Описание

Прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого или светло-оранжевого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Недеполяризующий миорелаксант периферического действия.

Код АТХ: M03AC09.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизмы действия

Рокурония бромид – быстродействующий, недеполяризующий миорелаксант средней продолжительности действия, обладающий всеми фармакологическими эффектами (курареподобными), характерными для данного класса препаратов. Блокирует н-

холинорецепторы скелетной мышцы и препятствует деполяризующему действию ацетилхолина. Антагонистами этого действия являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы типа неостигмина метилсульфоната, эдрофония хлорида и пиридостигмина бромида.

Фармакодинамические эффекты

ED_{90} (доза, необходимая для подавления на 90% сократительной реакции мышцы большого пальца руки в ответ 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 (0,25; 0,35 и 0,40 мг/кг, соответственно). Клиническая продолжительность действия (время до спонтанного восстановления сократительной способности скелетных мышц до 25% от контрольного уровня) 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 контрольного уровня) составляет 50 минут. Среднее время спонтанного восстановления сократительной способности скелетных мышц от 25% до 75% от контрольного уровня (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 ($1-1^{1/2}$ x ED_{90}) начало действия наступает позже и продолжительность действия короче. При высоких дозах - 2 мг/кг рокурония бромида клиническая продолжительность составляет 110 минут.

Интубация трахеи при проведении плановой анестезии

В течение 60 секунд после внутривенного введения 0,6 мг/кг рокурония бромида (2 x ED_{90} при внутривенной общей анестезии) практически у всех пациентов достигаются адекватные условия для интубации, а у 80% из них условия для интубации расцениваются как отличные. Общее расслабление скелетной мускулатуры, адекватное для любых хирургических вмешательств, развивается 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, адекватные условия для интубации достигаются через 60 секунд у 93 % и 96 % пациентов, соответственно, после введения 1,0 мг/кг рокурония бромида. Из них у 70 % пациентов они оцениваются как отличные. Клиническая продолжительность действия рокурония бромида при этой дозе составляет около 1 часа, после чего нервно-мышечная проводимость может быть восстановлена. После введения дозы 0,6 мг/кг рокурония бромида адекватные условия для интубации достигаются через 60 секунд у 81% и 75% пациентов при проведении быстрой последовательной индукции анестезии с пропофолом или фентанилом/тиопенталом натрия, соответственно.

Особые группы пациентов

Дети

Среднее время начала действия у младенцев и детей при интубационной дозе 0,6 мг/кг рокурония бромида немного 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), n=9
1-2 месяца, n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52)
3-23 месяца, n=28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n=27
2-11 лет, n=34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
Подростки (12-17 лет), n=31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83), n=30

**-Доза рокурония бромида, введенная в течение 5 секунд.*

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

Пожилые пациенты и пациенты с заболеваниями печени и/или почек

Продолжительность действия поддерживающих доз (0,15 мг/кг) рокурония бромида может быть несколько больше у пациентов старческого возраста и у пациентов с заболеваниями печени и / или почек (примерно 20 минут) при использовании анестезии энфлураном и изофлураном, чем у пациентов без нарушения функции экскреторных органов при внутривенной анестезии (приблизительно 13 минут). При многократном введении поддерживающих доз на рекомендованном уровне кумулятивный эффект (прогрессивное увеличение продолжительного действия) не наблюдался.

Отделение интенсивной терапии

После непрерывной инфузии рокурония бромида, в отделении интенсивной терапии, время восстановления train-of-four (TOF)-отношения (соотношения величин четвертого и первого ответа мышцы на четырехразрядную (TOF) стимуляцию) до 0,7 зависит от уровня 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, которым планируется проведение операции на сердце, наиболее частыми эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы, наблюдаемыми во время развития максимального блока после введения 0,6-0,9 мг/кг рокурония бромида, являются слабое и клинически не выраженное увеличение частоты сердечных сокращений – до 9% и увеличение среднего артериального давления – до 16% от контрольных уровней.

Восстановление нервно-мышечной проводимости

Введение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (неостигмин, пиридостигмин или эдрофоний) при повторном появлении T_2 или при первых признаках клинического восстановления приводит к восстановлению нервно-мышечной проводимости после блока, вызванного рокурония бромидом.

Фармакокинетика

После внутривенного введения однократной болюсной дозы рокурония бромида изменение его концентрации в плазме крови проходит три экспоненциальные фазы. У здоровых взрослых людей средний период полувыведения (95% доверительный интервал) составляет 73 (66-80) минуты, (кажущийся) объем распределения в равновесных условиях составляет 203 (193-214) мл/кг. Клиренс плазмы составляет 3,7 (3,5-3,9) мл/кг/мин.

Рокурония бромид выводится почками с мочой и кишечником с желчью. Экскреция почками достигает 40% в течение 12-24 часов. После инъекции меченного радиоактивным изотопом рокурония бромида, его экскреция составила в среднем 47% почками и 43% через кишечник в течение 9 дней.

Приблизительно 50% препарата выводится в неизменном виде.

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 параметры у детей, сгруппированные по возрастам:

ФК-параметры (среднее СО) 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 (0,27)	0,8 (0,3)

Пожилые пациенты и пациенты с заболеванием печени и/или почек

В контролируемых исследованиях показано, что клиренс плазмы у пациентов старческого возраста и у пациентов с нарушениями функции почек замедлен, однако в большинстве исследований наблюдаемые различия не достигали статистической значимости. Период полувыведения у пациентов с заболеваниями печени возрастает в среднем на 30 минут, клиренс снижается на 1 мл/кг/мин.

Отделение интенсивной терапии

При введении рокурония бромида в виде непрерывной инфузии для облегчения проведения искусственной вентиляции легких в течение 20 часов или более, средний период полувыведения и средний (кажущийся) объем распределения в равновесном состоянии рокурония бромида увеличиваются. В контролируемых клинических исследованиях была установлена выраженная межиндивидуальная вариабельность показателей, связанная с различным генезом и степенью выраженности (поли) органной недостаточности и индивидуальными характеристиками пациента. У пациентов с полиорганной недостаточностью средний (±SD) период полувыведения составил 21,5 (±3,3) часа, (кажущийся) объем распределения в равновесном состоянии – 1,5 (±0,8) л/кг и клиренс плазмы – 2,1 (±0,8) мл/кг/мин.

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

- Повышенная чувствительность к рокуронию или к бромид-иону или к любому вспомогательному веществу;
- Детский возраст до 1 месяца (в связи с недостаточностью данных);
- Беременность, за исключением кесарева сечения (в связи с недостаточностью данных);
- Период лактации (в связи с недостаточностью данных).

С осторожностью

Печеночная и/или почечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, сопровождающиеся выраженной недостаточностью кровообращения (пороки сердца, легочная гипертензия), заболевания нервно-мышечной системы (в том числе миастения), ожирение, нарушение кислотно-щелочного баланса, ожоги, кахексия, пожилой возраст, миорелаксация при кесаревом сечении. При проведении операции кесарева сечения рекомендуемая доза рокурония бромида 0,6 мг/кг массы тела, так как использование более высоких доз (1,0 мг/кг массы тела) не исследовалось.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В отношении рокурония бромида отсутствуют клинические данные о действии препарата во время беременности (за исключением кесарева сечения). Назначение рокурония бромида у беременных женщин в связи с недостаточностью данных клинических исследований не рекомендуется (за исключением кесарева сечения).

Кесарево сечение

При проведении операции кесарева сечения, рокурония бромид может применяться в составе методики быстрой последовательной индукции анестезии, если не предполагаются трудности при интубации трахеи и введена достаточная доза анестетика, или после интубации с применением суксаметония. Показано, что применение рокурония бромида в дозе 0,6 мг/кг является безопасным у женщин, подвергающихся кесаревому сечению.

Рокурония бромид не влияет на оценку по шкале Апгар на мышечный тонус плода или на его кардиореспираторную адаптацию. Анализы проб крови из пупочного канатика свидетельствуют о том, что только очень незначительные количества рокурония бромида проникают через плацентарный барьер, что не приводит к возникновению клинически значимых нежелательных эффектов у новорожденного.

Примечание 1: дозы 1 мг/кг исследовались при проведении быстрой последовательной индукции анестезии, но не у пациенток, подвергающихся операции кесарева сечения. Поэтому в этой группе пациентов только доза 0,6 мг/кг является рекомендованной.

Примечание 2: восстановление нервно-мышечной проводимости после введения миорелаксантов может быть замедленным или быть не полным у пациенток, получающих соли магния для лечения токсикоза беременных, так как соли магния усиливают нервно-мышечный блок. Поэтому, у таких пациенток дозы рокурония бромида должны быть и их необходимо титровать в зависимости от мышечного ответа.

Грудное вскармливание

В настоящее время неизвестно, выводится ли рокурония бромид у человека с грудным молоком. По результатам доклинических исследований рокурония бромид в небольших количествах проникает 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. Назначение рокурония бромида в период грудного вскармливания в связи с недостаточностью данных клинических исследований не рекомендуется.

Способ применения и дозы

Рокурония бромид вводится внутривенно, как в виде болюсной инъекции, так и в виде непрерывной инфузии (См. «Совместимость при смешивании с другими лекарственными препаратами»).

Как и в случае применения других миорелаксантов, рокурония бромид должен вводиться пациенту только опытными специалистами (или под их контролем), которые знакомы с действием миорелаксантов и имеют опыт их применения.

Дозу препарата, как и в случае применения других миорелаксантов, необходимо подбирать индивидуально для каждого пациента. При подборе дозы следует принимать во внимание метод анестезии и предполагаемую продолжительность операции, метод седации и ожидаемую продолжительность механической вентиляции, возможное взаимодействие с другими, совместно назначаемыми препаратами, а также общее состояние пациента.

Для оценки степени нервно-мышечного блока и восстановления нервно-мышечной проводимости рекомендуется использовать соответствующие методы нервно-мышечного мониторинга.

Средства для ингаляционного наркоза усиливают нервно-мышечный блок, вызванный рокурония бромидом. Это усиление, однако, становится клинически значимым только тогда, когда в процессе общей анестезии концентрация летучих веществ в тканях

достигает уровня достаточного для такого взаимодействия. Следовательно, подбор доз препарата следует проводить путем введения более низких поддерживающих доз через более длительные интервалы, или же используя более низкие скорости инфузии препарата во время длительных (более 1 часа) процедур, проводящихся с использованием ингаляционного наркоза (См. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

У взрослых пациентов в качестве общей схемы при проведении эндотрахеальной интубации и для обеспечения мышечной релаксации при операциях различной длительности и для использования в отделении интенсивной терапии могут быть рекомендованы следующие дозы.

При хирургических вмешательствах

Эндотрахеальная интубация:

Стандартная доза рокурония бромида при проведении эндотрахеальной интубации во время обычной анестезии составляет 0,6 мг/кг, после которой адекватные условия для интубации трахеи развиваются примерно через 60 секунд у большинства пациентов.

При проведении быстрой последовательной индукции анестезии, для облегчения условий интубации трахеи, рекомендуемая доза составляет 1,0 мг/кг рокурония бромида. В этом случае адекватные условия для интубации трахеи развиваются через 60 секунд почти у всех пациентов. При использовании дозы 0,6 мг/кг рокурония бромида для проведения быстрой последовательной индукции анестезии рекомендуется проводить интубацию трахеи пациента через 90 секунд после введения препарата.

Информация, касающаяся применения рокурония бромида во время быстрой последовательной индукции анестезии у пациенток, которым проводится кесарево сечение, указана в разделе «Применение при беременности и в период грудного вскармливания».

Высокие дозы:

Выбор более высокой дозы должен быть строго обоснован у каждого конкретного пациента.

Отмечено, что введение начальных доз до 2 мг/кг рокурония бромида при проведении хирургических операций протекало без побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Применение этих доз рокурония бромида сокращает время начала его действия и увеличивает продолжительность действия (см. раздел «Фармакодинамика»).

Поддерживающие дозы:

Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 0,15 мг/кг рокурония бромида; в случае длительного ингаляционного наркоза ее следует уменьшить до 0,075-0,1 мг/кг. Поддерживающие дозы лучше всего вводить в тот момент, когда амплитуда мышечных сокращений восстановится до 25 % от контрольного уровня или при появлении 2-3 ответов при мониторинге в режиме четырехразрядной стимуляции (TOF).

Непрерывная инфузия:

Если рокурония бромид вводят посредством непрерывной инфузии, рекомендуется начинать с нагрузочной дозы 0,6 мг/кг рокурония бромида, 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 контрольного уровня или поддержания 1-2 ответов при мониторинге в режиме четырехразрядной стимуляции (TOF). У взрослых при внутривенной общей анестезии, скорость инфузии необходимая для поддержания нервно-мышечного блока на этом уровне, составляет 0,3-0,6 мг/кг/ч, а при ингаляционном наркозе – 0,3-0,4 мг/кг/ч. Рекомендуется проводить постоянный мониторинг нервно-мышечной проводимости, поскольку необходимая скорость инфузии может варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и от различных методов анестезии.

Дети:

Для детей с 1 месяца рекомендуемая доза для интубации при проведении обычной анестезии (0,6 мг/кг рокурония бромида) и поддерживающая доза (0,15 мг/кг рокурония бромида) такие же, как и для взрослых. Однако продолжительность действия однократной интубационной дозы у детей 1-2 месяцев длиннее, чем у детей других возрастных групп (см. раздел «Фармакодинамика»).

При проведении непрерывной инфузии в педиатрии скорость инфузии такая, как и для взрослых (0,3-0,6 мг/кг/ч), за исключением детей (2-11 лет), которым могут потребоваться более высокие скорости инфузии. Начальная скорость инфузии для детей рекомендуется такой же, как для взрослых пациентов (0,3-0,6 мг/кг/ч). Уже во время процедуры скорость должна быть скорректирована для того, чтобы поддерживать амплитуду мышечных сокращений на уровне 10% от контрольной амплитуды или наличие 1-2 ответов при мониторинге в режиме четырехразрядной стимуляции (TOF).

В настоящий момент недостаточно клинических данных по применению рокурония бромида у новорожденных детей (0-1 месяц).

Опыт применения рокурония бромида во время процедуры быстрой последовательной индукции анестезии у детей ограничен. Поэтому рокурония бромид не рекомендован для

облегчения проведения интубации трахеи во время быстрой последовательной индукции анестезии у детей.

Пациенты пожилого возраста и пациенты с заболеваниями печени и/или желчевыводящих путей и/или почечной недостаточностью:

Стандартная интубационная доза для пациентов пожилого возраста и пациентов с заболеваниями печени и/или желчевыводящих путей, и/или при наличии почечной недостаточности при проведении обычной анестезии составляет - 0,6 мг/кг рокурония бромида. При проведении процедуры быстрой последовательной индукции у пациентов с предполагаемой пролонгированной продолжительностью действия миорелаксанта рекомендуется применять дозу 0,6 мг/кг рокурония бромида.

Независимо от техники введения, рекомендуемая поддерживающая доза для этих пациентов, составляет - 0,075-0,1 мг/кг рокурония бромида, рекомендуемая скорость инфузии – 0,3-0,4 мг/кг/час (см. также п.р. «Непрерывная инфузия»).

Пациенты с избыточной массой тела и ожирением:

При использовании препарата у пациентов с избыточной массой тела или ожирением (таковыми считаются пациенты, значение индекса массы тела которых более 30) дозы рокурония бромида следует снижать, рассчитывая дозы, исходя из нормальных для данного возраста и пола показателей индекса массы тела.

Применение в отделении интенсивной терапии

Интубация трахеи:

Дозы аналогичные таковым при хирургических вмешательствах.

Поддерживающие дозы:

Рекомендуется начинать с дозы 0,6 мг/кг рокурония бромида, с последующим переводом пациента на непрерывную инфузию препарата, при восстановлении нервно-мышечной проводимости до 10% от исходного уровня или получения 1-2 ответов при стимуляции в режиме TOF. Дозы рокурония бромида должны быть подобраны индивидуально в зависимости от эффекта

Рекомендуемая начальная скорость инфузии для поддержания нервно-мышечного блока на уровне 80-90% (1-2 ответов при стимуляции в режиме TOF) у взрослых пациентов составляет 0,3-0,6 мг/кг/ч в течение первого часа введения, после чего, на протяжении 6-12 часов необходимо снижать скорость инфузии, в соответствии с индивидуальной реакцией пациента. После этого индивидуальные потребности в определенной дозе препарата остаются относительно постоянными.

В контролируемых клинических исследованиях выявлена значительная межиндивидуальная вариабельность в отношении часовой скорости инфузии, со средним

значением 0,2-0,5 мг/кг/ч, в зависимости от причины и степени органных нарушений, сопутствующего медикаментозного лечения и индивидуальных клинических характеристик пациента. Для обеспечения оптимального контроля над каждым пациентом необходимо осуществлять непрерывный мониторинг нервно-мышечной проводимости. Имеются клинические данные о применении препарата рокурония бромида продолжительностью до 7 дней.

Особые группы пациентов:

Рокурония бромид не рекомендуется применять для облегчения проведения искусственной вентиляции легких в отделении интенсивной терапии у детей и пациентов пожилого возраста, из-за отсутствия данных по безопасности и эффективности препарата в данных группах пациентов.

Побочное действие

Наиболее часто возникающие нежелательные реакции включают боль в месте инъекции, изменение основных показателей состояния организма (тахикардия, артериальная гипотензия) и увеличение продолжительности нервно-мышечного блока. Наиболее часто сообщаемыми серьезными нежелательными реакциями в пострегистрационный период наблюдения являются анафилактические и анафилактоидные реакции и связанные с ними симптомы (см. таблицу ниже).

Системно-органный класс по MedDRA	**Частота встречаемости**[a]	
	Нечасто/редко[b] **(<1/100>1/10 000)**	**Очень редко (<1/10 000)**
Иммунные нарушения		Повышенная чувствительность Анафилактическая реакция Анафилактоидная реакция Анафилактический шок Анафилактоидный шок
Нарушения со стороны нервной системы		Вялый паралич
Нарушения со стороны сердечной деятельности	Тахикардия	
Нарушения со стороны сосудистой системы	Артериальная гипотензия	Сосудистый коллапс и шок Гиперемия кожных покровов
Нарушения со стороны органов дыхания		Бронхоспазм
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		Ангионевротический отек Крапивница Сыпь Эритематозная сыпь
Нарушения со стороны скелетных мышц и соединительной ткани		Мышечная слабость[c] Стероидная миопатия[c]

Общие нарушения и реакции в месте введения	Неэффективность препарата Сниженный лекарственный эффект/терапевтический ответ Повышенный лекарственный эффект/терапевтический ответ Боль в месте инъекции	Отек лица Злокачественная гипертермия
Травмы, отравления и процедурные осложнения	Пролонгация нервно-мышечного блока Замедление восстановления нервно-мышечной проводимости после анестезии	Дыхательные осложнения после анестезии

a Частота встречаемости оценивается на основании данных, полученных в период пострегистрационного наблюдения за препаратом и литературных данных.
b Данные наблюдений за препаратом в пострегистрационный период не позволяют определить точную частоту встречаемости. По этой причине сообщаемая частота была разделена на две, а не на пять категорий.
[C] После длительного применения в отделении интенсивной терапии.

Анафилаксия

О возникновении тяжелых анафилактических реакций в результате применения миорелаксантов, включая рокурония бромид, сообщается очень редко.

Анафилактические/анафилактоидные реакции: бронхоспазм, изменение со стороны сердечно-сосудистой системы (например, артериальная гипотензия, тахикардия, сосудистый колапс – шок) и изменения со стороны кожных покровов (ангионевротический отек, крапивница). В некоторых случаях такие реакции были фатальными. Поэтому всегда необходимо учитывать возможность возникновения подобных реакций и соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Поскольку известно, что миорелаксанты способны вызывать высвобождение гистамина как локально в месте введения, так и системно, поэтому необходимо всегда учитывать возможность появления зуда и развития эритематозной реакции и/или генерализованных гистаминоподобных реакций в месте введения препарата.

В клинических исследованиях было показано только незначительное увеличение средней концентрации гистамина в плазме крови после быстрого болюсного введения 0,3-0,9 мг/кг рокурония бромида.

Пролонгирование нервно-мышечного блока

Наиболее частой нежелательной реакцией недеполяризующихся миорелаксантов, как класса, является удлинение периода их фармакологического действия сверх необходимого

периода времени. Степень тяжести этой реакции может варьироваться от скелетно-мышечной слабости до глубокого и продолжительного паралича скелетных мышц, приводящего к дыхательной недостаточности или апноэ.

Миопатия

Миопатия отмечалась после применения различных миорелаксантов в отделении интенсивной терапии в комбинации с глюкокортикостероидами (см. раздел «Особые указания»).

Местные реакции в месте введения

Во время быстрой последовательной индукции анестезии, сообщалось о болезненных ощущениях при инъекции, в особенности, когда пациент еще находится в сознании, и в особенности при применении пропофола в качестве средства для индукции анестезии. В клинических исследованиях боль при инъекции отмечалась у 16% пациентов, подвергающихся быстрой последовательной индукции анестезии с применением пропофола, и менее чем у 0,5% пациентов, подвергавшихся быстрой последовательной индукции анестезии с применением фентанила и тиопентала 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

В случае передозировки и развития пролонгированного нервно-мышечного блока пациенту необходимо продолжить вспомогательную искусственную вентиляцию легких и введение седативных препаратов.

Имеется два варианта прерывания нервно-мышечной блокады:

• при обратимой выраженной и глубокой блокаде у взрослых пациентов, допускается применять препарат сугаммадекс, причем доза сугаммадекса зависит от степени нервно-мышечной блокады;

• с началом спонтанного восстановления дыхания возможно введение соответствующей дозы ингибитора ацетилхолинэстеразы (например, неостигмина метилсульфоната, эдрофония хлорида, пиридостигмина бромида) или сугаммадекса (в необходимых дозах).

Если введение ингибитора ацетилхолинэстеразы не снимает блокирующего эффекта рокурония бромида, необходимо продолжить вентиляцию до тех пор, пока не восстановится самостоятельное дыхание.

Повторное введение ингибитора ацетилхолинэстеразы может быть опасным.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Показано, что ниже перечисленные лекарственные препараты влияют на силу и/или продолжительность действия недеполяризующих миорелаксантов.

Влияние других лекарственных препаратов на рокурония бромид

Усиление эффекта:

- Средства для ингаляционного наркоза - галогенизированные углеводороды усиливают нервно-мышечный блок, вызванный рокурония бромидом. Этот эффект становится заметным только при введении поддерживающих доз (см. раздел «Способ применения и дозы»). Восстановление нервно-мышечной проводимости с помощью ингибиторов ацетилхолинэстеразы 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-мышечного блока или к миопатии (см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»).
- Препараты других групп: антибиотики (аминогликозиды, линкозамиды, полипептидные антибиотики, антибиотики ациламинопенициллинового ряда); диуретики, хинидин и его изомер хинин, соли магния, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, соли лития и местные анестетики (лидокаин внутривенно, бупивакаин эпидурально) и острое введение фенитоина или β-адреноблокаторов.

Рекураризация отмечалась после послеоперационного введения: аминогликозида, линкозамида, полипептидных и ациламинопенициллиновых антибиотиков, хинидина, хинина и солей магния.

Ослабление эффекта:

- Предшествующее длительное введение фенитоина или карбамазепина ;
- Ингибиторы протеаз (габексат, улинастатин).

Изменение эффекта:

Введение других недеполяризующих миорелаксантов в комбинации с рокурония бромидом может вызвать ослабление или усиление нервно-мышечного блока, в зависимости от очередности введения и особенностей действия миорелаксантов.

Суксаметоний, который вводят после рокурония бромида, может усиливать или ослаблять нервно мышечный блок, вызванный действием рокурония бромида.

Влияние рокурония бромида на другие лекарственные препараты:

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

Фармацевтическое взаимодействие

Несовместимость

Установлено, что рокурония бромид несовместим для введения в одном шприце с растворами, содержащими следующие препараты: амфотерицин В, амоксициллин, азатиоприн, цефазолин, клоксациллин, дексаметазон, диазепам, эноксимон, эритромицин, фамотидин, фуросемид, гидрокортизона натрия сукцинат, инсулин, интралипид, метогекситал, метилпреднизолон, преднизолона натрия сукцинат, тиопентал натрия, триметоприм и ванкомицин. Рокурония бромид также несовместим с жировыми эмульсиями для парентерального введения

Рокурония бромид нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением тех, которые указаны ниже.

Совместимость

Показано, что в номинальных концентрациях 0,5 мг/мл и 2,0 мг/мл рокурония бромид совместим с 0,9% натрия хлоридом, 5% декстрозой, 5% декстрозой в 0,9% растворе натрия хлорида, стерильной водой для инъекций, раствором Рингера и полигелином.

Введение должно быть начато сразу после смешивания и закончено в течение 24 часов. Неиспользованные растворы следует утилизировать.

Особые указания

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

После разведения инфузионными жидкостями препарат остается химически и физически стабильным в течение 72 часов при температуре 30°С.

С микробиологической точки зрения разведенный препарат должен применяться 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 от 2 до 8°С, кроме случая, когда разведение проводится в контролируемых и валидируемых асептических условиях.

Если рокурония бромид вводится через единую инфузионную систему с другими лекарственными препаратами, необходимо тщательно промывать систему (0,9% раствором натрия хлорида) между введениями рокурония бромида и препаратами имеющими с ним совместимость, а также, если совместимость не установлена.

Поскольку рокурония бромид вызывает паралич дыхательных мышц, пациентам получающим этот препарат, абсолютно необходимо проводить искусственную вентиляцию легких вплоть до адекватного восстановления самостоятельного дыхания. Как и при использовании других миорелаксантов, важно предусмотреть возможные

трудности интубации трахеи, особенно в случае применения препарата в составе методики быстрой последовательной индукции анестезии.

Как и при применении других миорелаксантов, были отмечены случаи развития остаточного блока и после применения рокурония бромида. Для того, 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 клиническое состояние пациента). Необходимо рассмотреть возможность введения препаратов, восстанавливающих нервно-мышечную проводимость, особенно в тех случаях, когда возникновение остаточного блока наиболее вероятно.

После введения миорелаксантов могут развиваться анафилактические реакции. Поэтому всегда следует предпринимать необходимые меры предосторожности, целью которых является лечение таких реакций. Меры предосторожности должны быть предприняты особенно при наличии анафилактических реакций на миорелаксанты в анамнезе, поскольку известны случаи перекрестной аллергической реакции на миорелаксанты.

После длительного введения миорелаксантов пациентам, находящимся в отделении интенсивной терапии, может отмечаться развитие пролонгированного нервно-мышечного блока и/или мышечной слабости. Для предотвращения возможной пролонгации нервно-мышечного блока 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 препарата должно осуществляться опытным врачом, знакомым с действием моирелаксантов или под его наблюдением, а также при использовании техники нервно-мышечного мониторинга.

После продолжительного введения недеполяризующих миорелаксантов в комбинации с терапией глюкокортикостероидами, в отделении интенсивной терапии, возможно развитие миопатии. Поэтому пациентам, получающим и миорелаксанты и глюкокортикостероиды, период введения миорелаксанта должен быть по возможности максимально ограничен.

Если для интубации применяется суксаметоний, то введение рокурония бромида следует отложить до клинического восстановления нервно-мышечной проводимости после блока, вызванного суксаметонием.

• *Следующие факторы могут повлиять на фармакокинетику и/или фармакодинамику рокурония бромида:*

Заболевания печени и/или желчевыводящих путей и почечная недостаточность

Поскольку рокуроний бромид выводится почками и через кишечник с желчью, его 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 действия рокурония бромида при дозах 0,6 мг/кг.

Увеличение времени циркуляции

Состояния, сопровождающиеся увеличением времени циркуляции препарата в крови, такие, как сердечно-сосудистые заболевания, старческий возраст и отечность, приводящая к увеличению объема распределения, могут способствовать более позднему началу действия препарата. Продолжительность действия может быть также увеличена из-за сниженного клиренса плазмы.

Заболевания нервно-мышечной системы

Как и другие миорелаксанты, рокурония бромид следует с особой осторожностью применять у пациентов с заболеваниями нервно-мышечной системы или перенесших полиомиелит, поскольку реакция на мышечные релаксанты может быть в этих случаях существенно изменена. Выраженность и направление этих изменений могут быть различными. У пациентов с тяжелой миастенией или миастеническим синдромом (синдром Итона-Ламберта) небольшие дозы рокурония бромида могут вызывать выраженный нервно-мышечный блок, поэтому дозу рокурония бромида следует подбирать в соответствии с индивидуальной реакцией пациента.

Гипотермия

При хирургических вмешательствах на фоне гипотермии блокирующий эффект рокурония бромида на нервно-мышечную систему усиливается, а длительность действия увеличивается.

Ожирение

Подобно другим миорелаксантам, рокуронию бромида может быть свойственно увеличение продолжительности действия и времени спонтанного восстановления нервно-мышечной проводимости, при применении препарата у пациентов с ожирением (когда доза рассчитывается исходя из фактической массы тела).

Ожоги

У пациентов с ожогами может развиться резистентность к недеполяризующим миорелаксантам. Следует проводить подбор эффективной дозы методом титрования.

Состояния, которые могут усиливать эффект рокурония бромида

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

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами

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 транспортными средствами или потенциально опасными механизмами еще в течение 24 часов, после прекращения блокады вызванной рокурония бромидом и полного восстановления нервно-мышечной проводимости.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения 10 мг/мл по 5 мл в прозрачных стеклянных флаконах (типа I Ф. США), укупоренных резиновыми пробками и обжатыми алюминиевыми колпачками. По 10 флаконов вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

Не замораживать!

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

2 года.

Условия отпуска

Для стационаров.

Владелец Регистрационного Удостоверения

Кей Джи Пи Лабораториз (Ю Кей) Лимитед

Соединённое Королевство

Великобритании и Северной Ирландии

Производитель

ГЛАНД ФАРМА Лтд., Индия

Участки №№ 143-148, 150 и 151

Рядом с Гандимайсамма Кросс Роудс

Д.П.Палли, Кьютбуллапур Мандал,

Район Р.Р., Хайдарабад – 500 043, Индия

Организация, принимающая претензии потребителей

ЗАО «Фирма ЕВРОСЕРВИС»

121357 Москва, ул. Вересаева, д.8

Тел.: +7-495-789-4619

Факс: +7-495-926-6291

www.euro-service.ru

Генеральный директор
ЗАО «Фирма ЕВРОСЕРВИС» **Кузнецов И.Г.**