

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

РОКУБРОНУМ, 10 мг/мл, раствор для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рокурония бромид.

Каждый мл раствора содержит 10 мг рокурония бромида.

Каждый флакон объемом 5 мл содержит 50 мг рокурония бромида.

Каждый флакон объемом 10 мл содержит 100 мг рокурония бромида.

Каждая ампула объемом 5 мл содержит 50 мг рокурония бромида.

Каждая ампула объемом 10 мл содержит 100 мг рокурония бромида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Прозрачный раствор от бесцветного до коричневатого-желтоватого цвета с характерным запахом уксусной кислоты.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- Облегчение интубации трахеи при проведении плановых хирургических вмешательств и быстрой последовательной индукции анестезии и для обеспечения релаксации скелетной мускулатуры во время хирургических вмешательств у взрослых в возрасте от 18 лет.
- Облегчение интубации трахеи при проведении плановых хирургических вмешательств и для обеспечения релаксации скелетной мускулатуры во время хирургических вмешательств у детей с 1 месяца до 18 лет.
- Облегчение интубации трахеи при проведении искусственной вентиляции легких в отделениях интенсивной терапии у взрослых в возрасте от 18 лет (кроме пациентов пожилого возраста).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Только для стационарного применения.

Режим дозирования

Препарат РОКУБРОНУМ должен использоваться только специалистами, имеющими достаточный опыт работы с миорелаксантами, или под их наблюдением, при наличии оборудования и лекарственных препаратов для проведения реанимационных мероприятий.

Дозу препарата РОКУБРОНУМ, как и в случае применения других миорелаксантов, нужно 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.

Ингаляционные анестетики усиливают нервно-мышечный блок, вызванный препаратом РОКУБРОНУМ. 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 РОКУБРОНУМ следует проводить путем введения более низких поддерживающих доз через более длительные интервалы или же используя более низкие скорости инфузии препарата РОКУБРОНУМ во время длительных (более 1 часа) процедур, проводящихся с использованием ингаляционного наркоза (см. раздел 4.5).

Риск медицинских ошибок

Случайное введение препаратов, блокирующих нервно-мышечную проводимость, может привести к серьезным нежелательным реакциям, включая летальный исход. Необходимо хранить препарат РОКУБРОНУМ с неповрежденным обжимным колпачком и крышкой таким образом, чтобы минимизировать возможность выбора неправильного препарата (см. раздел 4.4).

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

Информация, касающаяся применения рокурония бромид во время быстрой последовательной индукции анестезии у пациентов, которым проводится кесарево сечение, указана в разделе 4.6.

Высокие дозы

Выбор более высокой дозы должен быть обоснован у каждого конкретного пациента. Отмечено, что введение начальных доз до 2 мг/кг рокурония бромид при проведении хирургических операций протекало без нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы. Применение этих доз рокурония бромид сокращает время начала его действия и увеличивает продолжительность действия (см. раздел 5.1).

Поддерживающие дозы

Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 0,15 мг/кг рокурония бромид; 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 бромид, 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 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.

Использование в отделении интенсивной терапии

Интубация трахеи

Дозы аналогичны таковым при хирургических вмешательствах.

Поддерживающие дозы

Рекомендуется начинать с дозы 0,6 мг/кг рокурония бромид, с последующим переводом на непрерывную инфузию препарата при восстановлении нервно-мышечной проводимости до 10% от исходного уровня или получении 1–2 ответов при стимуляции в режиме TOF. Дозы рокурония бромид 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 была 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 органного(ых) нарушения(ий), сопутствующего медикаментозного лечения и индивидуальных характеристик пациента. Для обеспечения оптимального контроля над каждым пациентом настоятельно рекомендуется осуществлять непрерывный мониторинг нервно-мышечной проводимости. Исследовано введение препарата продолжительностью до 7 дней.

Особые группы пациентов

Препарат РОКУБРОНУМ не рекомендуется применять для облегчения проведения искусственной вентиляции легких в отделении интенсивной терапии у пациентов пожилого возраста из-за отсутствия данных по безопасности и эффективности препарата у этих групп пациентов.

Пациенты пожилого возраста и пациенты с заболеваниями печени, и/или желчных 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

бромид. При проведении процедуры быстрой последовательной индукции у пациентов с предполагаемой пролонгированной продолжительностью действия миорелаксанта рекомендуется использовать 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/ч (см. также раздел 4.2, «Непрерывная инфузия»).

Пациенты с избыточной массой тела и ожирением

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

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.

При проведении непрерывной инфузии в педиатрии скорость инфузии такая же, 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 и для взрослых (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 TOF.

В настоящий момент недостаточно данных по применению рокурония бромида у новорожденных (0–1 месяца).

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.

Препарат РОКУБРОНУМ не рекомендуется применять для облегчения проведения искусственной вентиляции легких в отделении интенсивной терапии у детей из-за отсутствия данных по безопасности и эффективности препарата у этих пациентов.

Способ применения

Препарат РОКУБРОНУМ вводится внутривенно как в виде болюсной инъекции, так и в виде непрерывной инфузии (см. раздел 6.6).

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к рокурония бромиду, бромид-иону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Детский возраст до 1 месяца.
- Беременность, за исключением кесарева сечения.
- Период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат РОКУБРОНУМ следует применять с осторожностью при наличии следующих заболеваний/состояний: печеночная и/или почечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, сопровождающиеся выраженной недостаточностью кровообращения (пороки сердца, легочная гипертензия), заболевания нервно-мышечной системы (в т.ч. 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, т.к. использование более высоких доз (1,0 мг/кг массы тела) не исследовалось.

Внимание: парализующее вещество. Вызывает остановку дыхания. Должна быть обеспечена возможность немедленного проведения искусственной вентиляции легких.

Надлежащее введение и мониторинг

Поскольку препарат РОКУБРОНУМ 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 использования препарата в составе методики быстрой последовательной индукции анестезии.

Остаточная кураризация

Как и при применении других миорелаксантов, после использования рокурония бромида были отмечены 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. У пожилых пациентов (65 лет и старше) риск развития остаточного нервно-мышечного блока может быть повышен. Также следует учитывать и

другие факторы, которые могут вызывать развитие остаточного блока после экстубации в послеоперационном периоде (например, лекарственное взаимодействие или состояние пациента). Необходимо рассмотреть возможность введения препаратов, восстанавливающих нервно-мышечную проводимость (таких как сугаммадекс или ингибиторы ацетилхолинэстеразы), особенно в тех случаях, при которых возникновение остаточного блока наиболее вероятно.

Анафилаксия

После введения миорелаксантов могут развиваться анафилактические реакции, поэтому всегда следует предпринимать необходимые меры предосторожности для лечения таких реакций. В особенности при наличии анафилактических реакций на миорелаксанты в анамнезе должны быть предприняты меры предосторожности, поскольку известны случаи перекрестной аллергической реактивности на миорелаксанты.

Длительное применение в отделении интенсивной терапии

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 должно осуществляться опытным врачом, знакомым с действием миорелаксантов или под его наблюдением, а также при использовании соответствующей 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.

Совместное применение с суксаметонием

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

Риск смерти вследствие медицинских ошибок

Введение лекарственного препарата РОКУБРОНУМ приводит к развитию паралича, что в свою очередь может вызвать остановку дыхания и смерть. Такая ситуация может

возникнуть вероятнее у пациентов, которым данный препарат не предназначен.

Необходимо подтвердить правильный выбор назначенного для пациента препарата РОКУБРОНУМ и предотвратить ошибочную замену других растворов для инъекций, которые присутствуют в отделениях интенсивной терапии и других клинических отделениях. Если препарат вводит другой медицинский работник, пациент должен убедиться, что назначенная доза четко указана на этикетке и сообщена ему.

Факторы, которые могут влиять на фармакокинетику и/или фармакодинамику рокурония бромида

Заболевания печени и/или желчевыводящих путей, и/или почечная недостаточность

Поскольку рокурония бромид выводится с мочой и желчью, то его следует с осторожностью использовать 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, связанные с увеличением времени циркуляции препарата в крови, такие как сердечно-сосудистые заболевания, пожилой 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, препарат РОКУБРОНУМ следует с крайней осторожностью применять у пациентов с заболеваниями нервно-мышечной системы или перенесших полиомиелит, поскольку реакция на миорелаксанты 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 препарата РОКУБРОНУМ могут вызывать выраженный нервно-мышечный блок, поэтому дозу препарата РОКУБРОНУМ следует подбирать в соответствии с индивидуальной реакцией пациента.

Гипотермия

При проведении хирургических вмешательств на фоне гипотермии блокирующий эффект препарата РОКУБРОНУМ на нервно-мышечную систему усиливается, а длительность действия увеличивается.

Ожирение

Как и другим миорелаксантам, препарату РОКУБРОНУМ может быть свойственно увеличение продолжительности действия и времени спонтанного восстановления нервно-

мышечной проводимости при использовании у пациентов, страдающих ожирением (когда доза рассчитывается исходя из фактической массы тела).

Ожоги

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

Состояния, которые могут усиливать эффект препарата РОКУБРОНУМ

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

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

Вспомогательные вещества

Препарат РОКУБРОНУМ содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 мл раствора, то есть по сути не содержит натрия.

Так как индивидуальная доза препарата рассчитывается отдельно для каждого конкретного случая (см. раздел 4.2), то содержание натрия должно быть рассчитано в зависимости от дозы, назначенной пациенту.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 летучие анестетики усиливают нервно-мышечный блок, вызванный применением рокурония бромида. Этот эффект становится заметным только при введении поддерживающих доз (см. раздел 4.2). Восстановление нервно-мышечной проводимости с помощью ингибиторов ацетилхолинэстеразы может замедляться.
- Предшествующее введение суксаметония (см. раздел 4.4).
- Длительное сопутствующее введение глюкокортикостероидов и рокурония бромида в отделении интенсивной терапии может привести к увеличению продолжительности нервно-мышечного блока или к миопатии (см. разделы 4.4, 4.8).
- 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: аминогликозида, линкозамида, полипептидных и ациламинопенициллиновых антибиотиков, хинидина, хинина и солей магния (см. раздел 4.4).

Снижение 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 от применяемого миорелаксанта.

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

Влияние рокурония бромида на другие лекарственные препараты

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинические данные о применении рокурония бромида во время беременности (за исключением кесарева сечения) отсутствуют. Назначение рокурония бромида у беременных в связи с недостаточностью данных клинических исследований не рекомендуется (за исключением кесарева сечения).

Кесарево сечение

У пациенток, подвергающихся кесареву сечению, рокурония бромид может применяться в составе быстрой последовательной индукции анестезии, при условии отсутствия риска трудной интубации, применении достаточных доз анестетиков или после проведения интубации на фоне применения суксаметония. Показано, что применение рокурония бромида в дозе 0,6 мг/кг является безопасным у женщин, подвергающихся кесареву 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 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 доза 0,6 мг/кг является рекомендованной.

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

Лактация

В настоящее время остается неизвестным, выводится ли рокурония бромид у человека с грудным молоком. Назначение рокурония бромида в период грудного вскармливания в связи с недостаточностью данных клинических исследований не рекомендуется.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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 потенциально опасными механизмами или водить машину в течение 24 часов после полного восстановления нервно-мышечной проводимости, вызванной препаратом РОКУБРОНУМ.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто возникающие нежелательные реакции включают боль и/или раздражение в месте инъекции, изменение показателей жизненно важных функций организма и увеличение продолжительности нервно-мышечного блока. Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, установленными в пострегистрационный период наблюдения, являются анафилактические и анафилактоидные реакции и связанные с ними симптомы (см. также информацию в таблице 1).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены в таблице 1 по частоте в соответствии со следующей градацией: нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении рокурония бромида

Системно-органный класс MedDRA	Частота встречаемости ^a	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень редко	Гиперчувствительность, анафилактическая реакция, анафилактоидная реакция, анафилактический шок, анафилактоидный шок
	Частота неизвестна	Синдром Коуниса
Нарушения со стороны нервной системы	Очень редко	Вялый паралич
Нарушения со стороны органа зрения	Очень редко	Мидриаз ^{b,c} , неподвижность зрачков ^{b,c}
Нарушения со стороны сердца	Нечасто/редко ^b	Тахикардия
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто/редко ^b	Артериальная гипотензия
	Очень редко	Сосудистый коллапс и шок, гиперемия кожных покровов
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень редко	Бронхоспазм
	Частота неизвестна	Апноэ, дыхательная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень редко	Ангioneвротический отек, крапивница, сыпь, эритематозная сыпь, зуд, экзантема
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень редко	Мышечная слабость ^d , стероидная миопатия ^d
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто/редко ^b	Неэффективность препарата, сниженный лекарственный эффект/ терапевтический ответ, повышенный лекарственный эффект/ терапевтический ответ, боль в месте инъекции, реакция в месте введения
	Очень редко	Отек лица, злокачественная гипертермия
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Нечасто/редко ^b	Пролонгирование нервно-мышечного блока, замедление восстановления нервно-

		мышечной проводимости после анестезии
	Очень редко	Дыхательные осложнения после анестезии

^a Частота встречаемости оценивается на основании данных, полученных в период пострегистрационного наблюдения и литературных данных.

^b Данные наблюдений в пострегистрационный период не позволяют определить точную частоту встречаемости. По этой причине сообщаемая частота была разделена на две, а не на пять категорий.

^c В связи с потенциальным увеличением проницаемости или нарушением целостности гематоэнцефалического барьера.

^d После длительного применения в отделении интенсивной терапии.

Описание отдельных нежелательных реакций

Анафилактические реакции

О возникновении тяжелых анафилактических реакций в результате применения миорелаксантов сообщается очень редко.

Анафилактические/анафилactoидные реакции: бронхоспазм, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (например, гипотензия, тахикардия, сосудистый коллапс – шок) и изменения со стороны кожи и подкожных тканей (например, ангионевротический отек, крапивница). В некоторых случаях эти реакции были фатальными. Из-за возможной тяжести этих реакций всегда необходимо иметь в виду возможность их возникновения и соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Поскольку известно, что миорелаксанты могут вызывать высвобождение гистамина как локально в месте инъекции, так и системно, то при введении этих препаратов всегда необходимо учитывать возможное возникновение зуда и эритематозных реакций в месте инъекции и/или генерализованных гистаминоподобных (анафилactoидных) реакций (см. также анафилактические реакции, описанные выше).

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

Пролонгирование нервно-мышечного блока

Наиболее частой нежелательной реакцией недеполяризующих миорелаксантов как класса лекарственных препаратов является удлинение периода их фармакологического действия сверх необходимого периода времени. Степень тяжести этой реакции может варьировать от скелетно-мышечной слабости до глубокого и продолжительного паралича скелетных мышц, приводящего к дыхательной недостаточности или апноэ.

Миопатия

Миопатия отмечалась после использования различных миорелаксантов в отделении интенсивной терапии в комбинации с глюкокортикостероидами (см. раздел 4.4).

Местные реакции в месте инъекции

Во время быстрой последовательной индукции анестезии сообщалось о болезненных ощущениях при инъекции, особенно когда пациент еще находится в сознании, а также при применении пропофола в качестве средства для индукции анестезии. В клинических исследованиях боль при инъекции отмечалась у 16% пациентов, подвергавшихся 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 и подростков ($n = 704$), в которых применялся рокурония бромида (до 1 мг/кг), показал, что тахикардия возникала с частотой 1,4%.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru, npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы развития нервно-мышечного блока.

Лечение

В случае передозировки и развития пролонгированного нервно-мышечного блока пациенту необходимо продолжать вспомогательную искусственную вентиляцию легких и введение седативных препаратов. Когда начнется спонтанное восстановление нервно-мышечной проводимости, необходимо ввести соответствующую дозу ингибитора

ацетилхолинэстеразы (например, неостигмина метилсульфоната, эдрофония хлорида, пиридостигмина бромид). Если введение ингибитора ацетилхолинэстеразы не снимает блокирующего эффекта рокурония бромид, необходимо продолжить вентиляцию до тех пор, пока не восстановится самостоятельное дыхание. Повторное введение ингибитора ацетилхолинэстеразы может быть опасным.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: миорелаксанты; миорелаксанты периферического действия; другие четвертичные аммониевые соединения.

Код АТХ: M03AC09

Механизм действия

Рокурония бромид – быстродействующий, недеполяризующий миорелаксант средней продолжительности действия, обладающий всеми фармакологическими эффектами (курареподобными), характерными для данного класса препаратов. Он блокирует н-холинорецепторы скелетной мышцы и препятствует деполяризующему действию ацетилхолина. Антагонистами этого действия являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы типа неостигмина метилсульфоната, эдрофония хлорида и пиридостигмина бромид.

Фармакодинамические эффекты

ED₉₀ (доза, необходимая для подавления на 90% сократительной реакции длинного сгибателя большого пальца кисти в ответ на стимуляцию локтевого нерва) при внутривенной общей анестезии составляет примерно 0,3 мг/кг рокурония бромид. ED₉₅ 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 бромид 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 бромид равно 14 минутам. При более низких дозах (0,3–0,45 мг/кг рокурония бромид (1–1,5×ED₉₀)) начало действия наступает позже, а продолжительность действия короче. При высоких дозах (2 мг/кг рокурония бромид) клиническая продолжительность действия составляет 110 минут.

Интубация трахеи при проведении плановой анестезии

В течение 60 секунд после внутривенного введения 0,6 мг/кг рокурония бромид (2×ED₉₀ при внутривенной общей 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 бромид, 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 бромид, у 93% и 96% пациентов, соответственно через 60 секунд достигаются приемлемые для интубации условия. Из них у 70% пациентов они оцениваются как отличные. Клиническая продолжительность действия рокурония бромид 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 бромид, у 81 и 75% пациентов соответственно через 60 секунд достигаются приемлемые для интубации условия.

Отделение интенсивной терапии

После непрерывной инфузии рокурония бромид в отделении интенсивной терапии время восстановления train-of-four (TOF)-отношения (соотношение величин четвертого и первого ответов 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 T₂ (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 бромид, 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 ацетилхолинэстеразы (неостигмин, пиридостигмин или эдрофоний) при повторном появлении T₂ или при первых признаках клинического восстановления приводит к восстановлению нервно-мышечной проводимости после блока, вызванного действием рокурония бромид.

Особые группы пациентов

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

Дети

Среднее время начала действия у младенцев и детей при интубационной дозе, 0,6 мг/кг рокурония бромид, немного короче, чем у взрослых. Продолжительность действия и время восстановления нервно-мышечной проводимости могут быть короче у детей по сравнению с младенцами и взрослыми.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При внутривенном введении биодоступность равна 100%.

Распределение

После внутривенного введения однократной болюсной дозы рокурония бромид изменение его концентрации в плазме крови проходит три экспоненциальные фазы.

У здоровых взрослых (кажущийся) объем распределения в равновесных условиях (95% доверительный интервал) составляет 203 (193–214) мл/кг, плазменный клиренс равен 3,7 (3,5–3,9) мл/кг/мин.

При введении рокурония бромид в виде непрерывной инфузии для облегчения проведения искусственной вентиляции легких в течение 20 часов и более средний период полувыведения и средний (кажущийся) объем распределения в равновесном состоянии рокурония бромид увеличиваются.

Биотрансформация

В плазме крови не обнаружены метаболиты рокурония бромид.

Элиминация

У здоровых взрослых средний период полувыведения (95% доверительный интервал) составляет 73 (66–80) минут.

Рокурония бромид выводится с мочой и желчью. В течение 12–24 часов экскреция с мочой достигает 40%. После введения меченного радиоактивным изотопом рокурония бромида его экскреция составила в среднем 47% с мочой и 43% с калом в течение 9 дней.

Приблизительно 50% выводится в неизмененном виде.

Пациенты пожилого возраста

В контролируемых условиях показано, что клиренс плазмы у пациентов старческого возраста и у пациентов с нарушениями 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.

Пациенты с полиорганной недостаточностью

В контролируемых клинических исследованиях была выявлена выраженная межиндивидуальная вариабельность показателей, связанная с различным генезом и степенью выраженности полиорганной недостаточности и индивидуальными характеристиками пациента. У пациентов с полиорганной недостаточностью средний ($\pm$ SD) период полувыведения составлял 21,5 ($\pm$ 3,3) часов, (кажущийся) объем распределения – 1,5 ($\pm$ 0,8) л/кг, а клиренс плазмы – 2,1 ($\pm$ 0,8) мл/кг/мин.

Дети

У младенцев (от 3 месяцев до 1 года) кажущийся объем распределения в равновесных условиях увеличен по сравнению с взрослыми и детьми (1–8 лет). У детей 3–8 лет наблюдается тенденция к увеличению клиренса и укорочению периода полувыведения (приблизительно 20 минут) по сравнению с взрослыми, детьми (1–3 лет) и младенцами.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия ацетат тригидрат

Натрия хлорид

Уксусная кислота ледяная

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Установлено, что рокурония бромид несовместим в одном шприце с растворами, содержащими следующие препараты: амфотерицин В, амоксициллин, азатиоприн, цефазолин, флуоксацелин, дексаметазон, диазепам, эноксимон, эритромицин, фамотидин, фуросемид, гидрокортизона натрия сукцинат, инсулин, метогекситал, метилпреднизолон, преднизолон натрия сукцинат, тиопентал натрия, триметоприм и ванкомицин. Рокурония бромид несовместим также с препаратом Интралипид (жировые эмульсии для парентерального введения).

Рокурония бромид не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Вскрытый флакон

Поскольку препарат РОКУБРОНУМ 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 валидированных асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 5 мл или 10 мл препарата помещают во флаконы из бесцветного стекла I гидролитического класса (тип I). Флакон герметично укупоривают пробкой бромбутиловой. Флакон с пробкой обжимают колпачком алюминиево-пластиковым зеленого цвета с надписью «flip-off» или без надписи. На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 5 мл или 10 мл препарата помещают в ампулы из бесцветного стекла I гидролитического класса (тип I), с цветным кольцом разлома или с насечкой и цветной точкой или без них. На каждую ампулу наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1 флакону с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов.

По 5, 10, 12, 20, 50 или 100 флаконов с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в картонную коробку с перегородками. На коробку наклеивают самоклеящуюся этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Дополнительно на клапан коробки могут быть наклеены один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов (для стационаров).

По 5 ампул с препаратом (в случае отсутствия на ампуле цветного кольца разлома, или насечки, или цветной точки, ампулы в комплекте со скарификатором), помещают в немаркированную контурную пластиковую подложку из пленки поливинилхлоридной или полиэтилентерефталата.

По 1 контурной пластиковой подложке с ампулами вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Дополнительно на пачку могут наклеивать два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов.

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

Инструкция по приготовлению лекарственного препарата перед применением

- раствор следует вводить немедленно после вскрытия флакона, поскольку препарат не содержит консервантов;
- перед введением раствор следует осмотреть. Можно вводить только прозрачный раствор, не содержащий механических включений;
- 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 и раствором Рингера.

Введение должно быть начато сразу же после смешивания и закончено в течение 24 часов. Неиспользованные препараты следует вылить;

- 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 сразу после вскрытия флакона. Если препарат применяется не сразу, то пациент/врач ответственны за время и условия хранения до применения, которые не должны превышать 24 часа при температуре от 2 до 8 °С, кроме случая, когда разведение проводится в контролируемых и валидированных асептических условиях;
- если рокурония бромид и другие лекарственные препараты вводятся через одну инфузионную систему, то ее необходимо промыть (например, 0,9% раствором натрия хлорида) между введением препаратов. Это необходимо в тех случаях, когда рокурония бромид и другие препараты несовместимы, или их совместимость не установлена.

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3

Тел.: 8 (395) 255-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

664040, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Розы Люксембург, д. 184

Тел: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата РОКУБРОНУМ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.