ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕСМЕРОН®

(ESMERON®)

Склад:

діюча речовина: рокуронію бромід;

1 мл розчину містить 10 мг рокуронію броміду;

допоміжні речовини: натрію ацетат, натрію хлорид, кислота оцтова льодяна, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий водний розчин від безбарвного до світло-коричневого кольору.

Фармакотерапевтична група. Міорелаксанти з периферичним механізмом дії.

Код АТХ М03А С09.

Фармакологічні властивості*.*

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Есмерон® (рокуронію бромід) – швидкодіючий, середньої тривалості дії, недеполяризуючий міорелаксант, що має всі фармакологічні ефекти, характерні для цього класу препаратів (кураreподібних). Він блокує нікотинові холінорецептори кінцевої пластинки рухового нерва скелетного м'яза. Антагоністами цієї дії є інгібітори ацетилхолінестерази, наприклад неостигмін, ендорфоній і піридостигмін.

Фармакодинамічні ефекти

ED_{90} (доза рокуронію броміду, необхідна для 90 % пригнічення скорочувальної реакції м'яза великого пальця на стимуляцію ліктьового нерва) при внутрішньовенній анестезії становить приблизно 0,3 мг/кг. Показник ED_{95} у немовлят нижчий, ніж у дорослих і дітей (0,25, 0,35 і 0,4 мг/кг відповідно).

Клінічна тривалість дії (час до спонтанного відновлення скорочувальної здатності скелетних м'язів до 25 % від контрольного рівня) при дозі рокуронію броміду 0,6 мг/кг маси тіла становить 30–40 хвилин. Загальна тривалість (час до спонтанного відновлення скорочувальної здатності скелетних м'язів до 90 % від контрольного рівня) становить 50 хв. Середній час спонтанного

відновлення скорочувальної здатності від 25 % до 75 % контрольного рівня (індекс відновлення) після болюсної дози 0,6 мг/кг маси тіла становить 14 хвилин.

При застосуванні препарату у нижчих дозах – 0,3–0,45 мг/кг маси тіла (1–1½ × ED_{90}) – початок дії настає пізніше і тривалість дії коротша. При високих дозах – 2 мг/кг маси тіла – клінічна тривалість становить 110 хвилин.

Інтубація при проведенні звичайної анестезії

Протягом 60 секунд після внутрішньовенного введення рокуронію броміду у дозі 0,6 мг/кг ($2\times ED_{90}$ при збалансованій анестезії) практично у всіх хворих досягаються адекватні умови для інтубації, а у 80 % з них умови для інтубації розцінюються як відмінні. Загальне розслаблення скелетної мускулатури, адекватне для будь-яких хірургічних втручань, досягається протягом 2 хвилин. Після введення розчину у дозі 0,45 мг/кг прийнятні умови для інтубації створюються через 90 секунд.

Швидка послідовна індукція

При швидкій послідовній індукції анестезії із застосуванням пропофолу або фентанілу/тіопенталу адекватні умови для інтубації досягаються через 60 секунд у 93 % і 96 % пацієнтів відповідно після введення дози рокуронію броміду 1,0 мг/кг. З них у 70 % хворих такі умови оцінюються як відмінні. Клінічна тривалість дії при цій дозі наближається до 1 години, після чого нервово-м’язова провідність може бути безпечно відновлена. Після введення дози 0,6 мг/кг рокуронію броміду адекватні умови для інтубації досягаються через 60 секунд у 81 % і 75 % пацієнтів при проведенні швидкої послідовної індукції анестезії з пропофолом або фентанілом/тіопенталом відповідно.

Окремі групи пацієнтів

Діти. Середній час початку дії рокуронію броміду у дітей раннього віку та дітей, що почали ходити, при інтубаційній дозі 0,6 мг/кг дещо коротший, ніж у дорослих. Порівняння у групах дітей показало, що середній період часу до початку дії у новонароджених і підлітків (1 хв) дещо коротший за період часу у дітей раннього віку, немовлят та дітей, що почали ходити (0,4, 0,6 та 0,8 хв відповідно). У дітей тривалість релаксації і період відновлення нервово-м’язової провідності коротші порівняно з дітьми раннього віку та дорослих. Порівняльні дослідження у педіатричних групах показали, що середній період часу до відновлення T_3 був подовженим у новонароджених і дітей раннього віку (56,7 та 60,7 хв відповідно) порівняно з таким у дітей, що почали ходити, дітей старшого віку та підлітків (45,4, 37,6 та 42,9 хв відповідно).

Пацієнти літнього віку і пацієнти із захворюваннями печінки та жовчовивідних шляхів та/або із нирковою недостатністю.

Тривалість дії рокуронію броміду у підтримуючій дозі 0,15 мг/кг може бути дещо більшою при застосуванні анестезії енфлураном і ізофлураном у пацієнтів літнього віку і пацієнтів із захворюваннями печінки та/або нирок (приблизно 20 хвилин), ніж у пацієнтів без порушення функції екскреторних органів, при внутрішньовенній анестезії (приблизно 13 хвилин). При багаторазовому введенні підтримуючих доз в рекомендованому діапазоні кумулятивний ефект (прогресивне збільшення тривалості дії) не спостерігався.

Відділення інтенсивної терапії

У відділенні інтенсивної терапії після безперервної інфузії час відновлення співвідношення величин відповідей на послідовну чотирирозрядну (TOF) стимуляцію до 0,7 залежить від рівня

блокади у кінці інфузії. Після безперервної інфузії протягом 20 годин або більше середній час (діапазон) між поверненням T_2 у відповідь на TOF-стимуляцію і відновленням TOF-відношення до рівня 0,7 приблизно становить 1,5 (1-5) години у хворих без поліорганної недостатності і 4 (1-25) години у хворих з поліорганною недостатністю.

Серцево-судинна хірургія

У хворих, яким планується проведення операції на серці, найчастішими серцево-судинними змінами, що спостерігалися під час розвитку максимального блоку після введення 0,6-0,9 мг/кг препарату Есмерон®, є слабке і клінічно не виражене збільшення частоти серцевих скорочень до 9 % і підвищення середнього артеріального тиску до 16 % від контрольного рівня.

Оборотність м'язової релаксації

Введення сугамадексу чи інгібіторів ацетилхолінестерази (неостигмін, піридостигмін або едрофоній) нейтралізує дію рокуронію. Сугамадекс можна вводити з метою стандартної оборотності (при 1-2 посттетанічних скороченнях до повторної появи T_2) чи негайної оборотності (через 3 хвилини після введення рокуронію броміду). Інгібітори ацетилхолінестерази можна вводити при повторній появі T_2 або при перших ознаках клінічного відновлення.

Фармакокінетика.

При внутрішньовенному введенні однократної болюсної дози рокуронію броміду його концентрація у плазмі крові змінюється трьома експоненціальними фазами. У здорових дорослих середній (95 % інтервал довіри) період напіввиведення становить 73 (66-80) хвилини, (уявний) об'єм розподілу у стабільному стані становить 203 (193-214) мл/кг маси тіла, а плазмовий кліренс – 3,7 (3,5-3,9) мл/кг/хв.

Пацієнти літнього віку та пацієнти з захворюваннями печінки та/або жовчних шляхів, та/або нирковою недостатністю

У контрольованих дослідженнях показано, що плазмовий кліренс у пацієнтів літнього віку і у хворих із порушенням функції нирок сповільнений, проте у більшості досліджень спостережувані відмінності не досягали статистичної значимості. Період напіввиведення у пацієнтів із захворюваннями печінки зростає в середньому на 30 хвилин, кліренс знижується на 1 мл/кг/хв (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти

Фармакокінетика рокуронію броміду у дітей (n=146) залежно від віку (0-17 років) вивчалася з використанням популяційного аналізу об'єднаних фармакокінетичних даних двох клінічних досліджень анестезії севофлураном (індукція) та ізофлураном/закисом азоту (підтримуюча анестезія). Всі фармакокінетичні показники були лінійно пропорційними масі тіла, що підтверджувалось подібним кліренсом (л/год/кг). Об'єм розподілу (л/кг) та період напіввиведення (год) знижувалися з віком (роки).

Фармакокінетичні параметри (ФКП) у типових педіатричних пацієнтів за віковими групами підсумовано нижче:

Ймовірні ФКП (середнє стандартне відхилення [СХ]) рокуронію броміду у типових педіатричних пацієнтів під час застосування севофлурану та закису азоту (індукція) та ізофлурану/закису азоту (підтримуюча анестезія)

ФКП	Діапазон віку пацієнтів				
	Новонароджені (0−27 днів)	Немовлята (28 днів− 2 місяці)	Діти раннього віку (3−23 місяці)	Діти старшого віку (2−11 років)	Підлітки (12−17 років)
CL (л/кг/год)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Об’єм розподілу(л/кг)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
$t_{½}\beta$ (год)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

Відділення інтенсивної терапії

При введенні у вигляді безперервної інфузії для полегшення проведення штучної вентиляції легень протягом 20 годин або довше середній період напіввиведення і середній (уявний) об’єм розподілу у рівноважному стані збільшуються. У контрольованих клінічних дослідженнях було встановлено значну індивідуальну варіабельність показників, пов’язану з різним генезом і ступенем вираженості поліорганної недостатності та індивідуальними характеристиками хворого. У пацієнтів з поліорганною недостатністю середній (± SD) період напіввиведення становив 21,5 (± 3,3) години, (уявний) об’єм розподілу у стабільному стані – 1,5 (± 0,8) л/кг, плазмовий кліренс – 2,1 (± 0,8) мл/кг/хв (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Рокуроній виводиться із сечею і жовчю. Виведення з сечею досягає 40 % протягом 12-24 годин. Після ін’єкції міченого радіоактивним ізотопом рокуронію броміду його виведення становило в середньому 47 % з сечею і 43 % з калом протягом 9 днів. Приблизно 50 % препарату виводиться у незміненому вигляді. У плазмі крові метаболіти не виявлені.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есмерон® показаний дорослим та дітям (від новонароджених до підлітків – від 0 до <18 років) як додатковий засіб при загальній анестезії для полегшення інтубації трахеї під час звичайної послідовної індукції анестезії і для забезпечення релаксації скелетної мускулатури під час хірургічних операцій. Дорослим препарат Есмерон® також показаний для полегшення інтубації трахеї під час швидкої послідовної індукції анестезії і як додатковий засіб для проведення штучної вентиляції легенів у відділеннях інтенсивної терапії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до рокуронію, бромідів або до будь-якої допоміжної речовини препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарські засоби, які впливають на силу та/або тривалість дії недеполяризуючих міорелаксантів:

Посилення ефекту

- Галогенізовані леткі анестетики підсилюють нервово-м'язову блокаду, спричинену препаратом Есмерон®. Цей ефект стає помітним тільки при введенні підтримуючих доз (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Відновлення нервово-м'язової провідності за допомогою інгібіторів ацетилхолінестерази може бути сповільненим.
- Після інтубації із застосуванням суксаметонію (див. розділ «Особливості застосування»).
- Тривале супутнє застосування кортикостероїдів і препарату Есмерон® у відділенні інтенсивної терапії може призвести до збільшення тривалості нервово-м'язової блокади або до міопатії (див. розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції»).

Препарати інших груп:

- антибіотики: аміноглікозиди, лінкозаміди і поліпептидні антибіотики, антибіотики ряду ациламіно-пеніциліну;

- діуретики, хінідин і його ізомер хінін, солі магнію, блокатори кальцієвих каналів, солі літію, місцеві анестетики (лідокаїн внутрішньовенно, бупівакаїн епідурально) і невідкладне введення фенітоїну або β-адреноблокаторів.

Рекураризація відзначалася після постопераційного введення аміноглікозиду, лінкозаміду, поліпептидних та ациламіно-пеніцилінових антибіотиків, хінідину, хініну і солей магнію.

Послаблення ефекту

- попереднє тривале введення фенітоїну або карбамазепіну;
- інгібітори протеази (габексат, улінастатин);

· неостегмін, едрофоній, піридостигмін.

Зміна ефекту

- введення інших недеполяризуючих міорелаксантів у комбінації з препаратом Есмерон® може спричиняти ослаблення або посилення нервово-м'язової блокади, залежно від черговості введення і від застосованого міорелаксанту;
- суксаметоній, який слід вводити після препарату Есмерон®, може підсилювати або послаблювати нервово-м'язову блокаду, спричинену препаратом Есмерон®.

Вплив препарату Есмерон® на інші лікарські засоби

Комбінація препарату Есмерон® з лідокаїном може призводити до більш швидкого початку дії лідокаїну.

Діти.

Офіційних досліджень взаємодії не проводилось. Наведені вище взаємодії та особливості застосування (див. відповідні розділи) щодо дорослих пацієнтів необхідно брати до уваги також при застосуванні рокуронію броміду дітям.

Сумісність при змішуванні з іншими лікарськими засобами.

Показано, що в номінальних концентраціях 0,5 мг/мл і 2 мг/мл Есмерон® сумісний з 0,9 % розчином натрію хлориду, 5 % розчином глюкози для внутрішньовенних інфузій, 5 % розчином глюкози в 0,9 % розчині натрію хлориду для внутрішньовенних інфузій, стерильною водою для ін'єкцій, Рінгера розчином лактатним і Гемацелем (Haemaccel). Введення необхідно розпочинатися одразу ж після змішування, і воно має тривати протягом 24 годин. Невикористаний розчин слід утилізувати.

Особливості застосування.

Есмерон® повинен призначати лише анестезіолог із досвідом застосування препаратів, що блокують нервово-м'язову передачу; при застосуванні препарату слід мати готовими для термінового застосування засоби для контрольованої вентиляції легень, подачі кисню та інтубації трахеї.

Відповідне ведення та моніторинг

Оскільки Есмерон® викликає параліч дихальних м'язів, хворим, яким вводять цей препарат, необхідно проводити штучну вентиляцію легень до адекватного відновлення самостійного дихання. Як і при застосуванні всіх міорелаксантів, важливо передбачити можливі труднощі інтубації трахеї, особливо у разі застосування препарату як складової методики швидкої послідовної індукції. Якщо виникають труднощі інтубації, що призводять до клінічної необхідності невідкладного припинення нервово-м'язової блокади, викликаної рокуронієм, слід розглянути питання про застосування препарату зворотної дії. Необхідно впевнитись, що пацієнт дихає самостійно, глибоко та регулярно, перед тим як він залишить операційну після анестезії.

Залишкова курарезація

Як при застосуванні інших міорелаксантів, повідомлялося про розвиток залишкової кураризації і після введення препарату Есмерон®. Щоб попередити ускладнення, які виникають у результаті залишкової кураризації, рекомендується проводити екстубацію тільки після відновлення у пацієнта нервово-м'язової провідності. У пацієнтів літнього віку (від 65 років) підвищується ризик залишкової нервово-м'язової блокади. Також слід враховувати й інші чинники, які можуть спричиняти залишкову кураризацію після екстубації у післяопераційний період (наприклад, медикаментозна взаємодія або стан хворого). Якщо застосування міорелаксанту не є складовою стандартної клінічної практики, то слід розглянути можливість застосування препарату зворотної дії (наприклад, сугамадекс або інгібітор ацетилхолінестерази), особливо у випадках, коли виникнення залишкової кураризації найбільш ймовірне.

Анафілаксія

Анафілактичні реакції можуть виникати після введення міорелаксантів. Для уникнення таких реакцій завжди слід вживати запобіжних заходів. Особливо у разі попереднього досвіду виникнення анафілактичних реакцій на будь-які міорелаксанти слід вживати спеціальних

запобіжних заходів, оскільки повідомлялося про перехресні алергічні реакції до міорелаксантів.

Рокуроній може збільшити частоту серцевих скорочень.

Тривале застосування у відділеннях інтенсивної терапії

У цілому після тривалого застосування міорелаксантів у хворих, які знаходяться у відділеннях інтенсивної терапії, відзначався тривалий параліч та/або слабкість скелетних м'язів. Для запобігання можливому подовженню нервово-м'язової блокади та/або передозуванню наполегливо рекомендується, щоб протягом усього періоду застосування міорелаксантів здійснювався моніторинг нервово-м'язової провідності, а також щоб пацієнти отримували адекватне знеболювання і седативні препарати. Більш того, міорелаксанти слід вводити у ретельно підібраних дозах відповідно до індивідуальної реакції хворого, введення має проводитись досвідченим лікарем або під його спостереженням, а також при використанні відповідної методики нервово-м'язового моніторингу.

Регулярно повідомлялося про виникнення міопатії після тривалого введення недеполяризуючих міорелаксантів у комбінації з терапією кортикостероїдами у відділенні інтенсивної терапії. Тому для пацієнтів, які отримують міорелаксанти і кортикостероїди, період застосування міорелаксанту має бути якомога коротшим.

Застосування із суксаметонієм

Якщо для інтубації застосовувати суксаметоній, то введення препарату Есмерон® слід відкласти до клінічного відновлення хворого після нервово-м'язової блокади, спричиненої суксаметонієм.

Оскільки рокуронію бромід завжди використовується з іншими лікарськими засобами та через ризик виникнення злоякісної гіпертермії під час анестезії, навіть за відсутності відомих тригерних факторів, лікарі повинні знати про ранні симптоми, підтвердження діагнозу та лікування злоякісної гіпертермії до початку проведення анестезії. Дослідження на тваринах показали, що рокуронію бромід не є фактором, що викликає злоякісну гіпертермію. Про рідкісні випадки злоякісної гіпертермії при застосуванні препарату Есмерон® повідомлялось у період пост-маркетингового спостереження; однак причинно-наслідковий зв'язок не був доведений.

Ризик смерті через лікарські помилки

Введення препарату Есмерон® призводить до паралічу, який може призвести до зупинки дихання та смерті, що є найбільш імовірним у пацієнтів, яким цей лікарський засіб не призначений. Слід переконатись у належному виборі призначеного лікарського засобу та уникати плутанини з іншими ін'єкційними розчинами, які є у наявності у відділенні інтенсивної терапії та в іншій клінічній практиці. Якщо препарат вводить інший медичний працівник, переконайтесь, що доза, яку вводять, є чітко визначена та підтверджена.

Чинники, які можуть вплинути на фармакокінетику та/або фармакодинаміку препарату Есмерон®

Захворювання печінки та/або жовчовивідних шляхів і ниркова недостатність

Оскільки рокуронію бромід виводиться із сечею і жовчю, його слід з обережністю застосовувати пацієнтам із клінічно вираженими захворюваннями печінки та/або жовчовивідних шляхів та/або із нирковою недостатністю. У таких пацієнтів спостерігалася пролонгація дії рокуронію броміду при дозах 0,6 мг/кг маси тіла.

Збільшення часу циркуляції

Стани, пов'язані зі збільшенням часу циркуляції крові, такі як серцево-судинні захворювання, літній вік і набряки, що призводять до збільшення об'єму розподілу, можуть сприяти пізнішому початку дії препарату. Тривалість дії може бути також збільшеною внаслідок зниженого кліренсу плазми крові.

Захворювання нервово-м'язової системи

Як і інші міорелаксанти, Есмерон® слід дуже обережно застосовувати пацієнтам із захворюваннями нервово-м'язової системи або пацієнтам, які перенесли поліомієліт, оскільки реакція на м'язові релаксанти в таких випадках може бути істотно змінена. Величина і напрямок таких змін можуть бути дуже різними. У хворих із тяжкою міастенією або міастенічним синдромом (синдром Ітона-Ламберта) невеликі дози препарату Есмерон® можуть спричиняти виражену нервово-м'язову блокаду, тому дозу препарату Есмерон® слід підбирати відповідно до індивідуальної реакції хворого.

Гіпотермія

При проведенні хірургічних втручань в умовах гіпотермії блокувальний вплив препарату Есмерон® на нервово-м'язову систему посилюється, а тривалість дії подовжується.

Ожиріння

Як і інші міорелаксанти, Есмерон® може виявляти триваліший ефект, а спонтанне відновлення нервово-м'язової провідності після його застосування може бути тривалішим у хворих із ожирінням, коли доза розраховується за реальною масою тіла.

Опіки

У пацієнтів з опіками може розвиватися резистентність до недеполяризуючих міорелаксантів. Рекомендовано титрувати дозу відповідно до реакції пацієнта.

Стани, які можуть підсилити ефект препарату Есмерон®

Гіпокаліємія (наприклад після тривалого блювання, діареї або лікування діуретиками), гіпермагніємія, гіпокальціємія (після масивних переливань крові), гіпопротеїнемія, зневоднення, ацидоз, гіперкапнія, кахексія.

У зв'язку з цим перед початком застосування препарату Есмерон® необхідно у разі можливості усунути тяжкі порушення водно-електролітного балансу, зміни pH крові або зневоднення.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Клінічні дані про дію препарату у період вагітності відсутні. Дослідження на тваринах не виявили прямої або непрямої шкідливої дії препарату на перебіг вагітності,

розвитку ембріона/плода, пологи або постнатальний розвиток. Слід з обережністю призначати Есмерон® вагітним жінкам.

Кесарів розтин. Для проведення кесарева розтину Есмерон® можна використовувати як частину методу швидкої послідовної індукції анестезії, якщо при цьому не очікується виникнення ускладнень при інтубації та введено достатню дозу анестетика, або після інтубації з введенням суксаметонію.

Застосування препарату Есмерон® в дозі 0,6 мг/кг було безпечним для породіль, які перенесли кесарів розтин. Есмерон® не впливав на оцінку за шкалою Апгар, а також на м'язовий тонус та кардіореспіраторну адаптацію плода. За результатом аналізу пуповинної крові було встановлено, що лише незначна кількість рокуронію броміду проникає через плацентарний бар'єр, що не призводить до виникнення клінічних побічних реакцій у новонароджених.

Примітка 1. Дози 1,0 мг/кг були вивчені під час швидкої послідовної індукції анестезії в інших групах пацієнтів, за винятком пацієнтів, які перенесли кесарів розтин. Таким чином, тільки доза 0,6 мг/кг рекомендована для застосування цій групі пацієнток.

Примітка 2. Поновлення нервово-м'язової провідності після введення міорелаксантів може бути сповільнене або незадовільне у пацієнток, які отримували солі магнію для лікування токсикозу вагітних, тому що солі магнію посилюють нервово-м'язову блокаду. Для таких пацієнтів дозу препарату Есмерон® потрібно зменшити та проводити її титрування залежно від м'язової відповіді.

Годування груддю

Не встановлено, чи виділяється Есмерон® з грудним молоком. Дослідження на тваринах продемонстрували незначні рівні препарату у молоці. Есмерон можна застосовувати в період годування груддю тільки тоді, коли, на думку лікаря, очікувана користь для жінки переважає потенційний ризик для дитини. Після введення разової дози рекомендується утриматися від послідуючого грудного вигодовування протягом п'яти періодів напіввиведення рокуронію, тобто приблизно протягом 6 годин.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Оскільки препарат Есмерон® застосовують як допоміжний засіб при проведенні загальної анестезії, слід дотримуватися звичайних запобіжних заходів після загальної анестезії для амбулаторних пацієнтів.

Спосіб застосування та дози.

Есмерон®, як і інші міорелаксанти, повинен вводити тільки лікар із досвідом застосування подібних препаратів, або здійснювати введення препарату потрібно під контролем такого спеціаліста. Препарат застосовують тільки в умовах стаціонару. Есмерон® вводять внутрішньовенно як болюсно, так і у вигляді безперервної інфузії.

Дозу препарату Есмерон®, як і інших міорелаксантів, потрібно підбирати індивідуально для кожного пацієнта. При підборі дози слід брати до уваги метод анестезії і очікувану тривалість

операції, метод премедикації та очікувану тривалість штучної вентиляції легенів, можливу взаємодію з іншими препаратами, що вводяться одночасно, а також загальний стан пацієнта.

Для оцінки ефективності нервово-м'язової блокади і відновлення нервово-м'язової провідності рекомендується використовувати відповідну методику нервово-м'язового моніторингу.

Засоби для інгаляційного наркозу підсилюють блокуючу дію препарату Есмерон® на нервово-м'язову передачу. Це посилення може стати клінічно значущим лише тоді, коли у процесі загальної анестезії концентрація введених інгаляційно речовин у тканинах досягає рівня, достатнього для такої взаємодії. Тому необхідно коригувати дозу препарату Есмерон® шляхом введення найменших підтримуючих доз препарату через більші інтервали часу або шляхом максимального зниження швидкості інфузії під час тривалих (більше 1 години) процедур, що проводяться із застосуванням інгаляційного наркозу.

Небезпека лікарських помилок: випадкове введення міорелаксантів може спричинити серйозні побічні ефекти, включаючи летальні наслідки. Зберігайте Есмерон® з непошкодженою кришкою та запобіжним кільцем, та таким чином, щоб мінімізувати можливість вибору неправильного продукту (див. розділ «Особливості застосування»).

Для дорослих пацієнтів такі рекомендації щодо режиму дозування можна використовувати як загальну схему при проведенні трахеальної інтубації, для забезпечення м'язової релаксації при операціях різної тривалості, а також у разі застосування у відділенні інтенсивної терапії.

Хірургічні процедури

Інтубація трахеї

Стандартна доза рокуронію броміду, після якої належні умови для інтубації трахеї встановлюються приблизно через 60 секунд майже у всіх пацієнтів, під час звичайної анестезії становить 0,6 мг/кг маси тіла. При проведенні швидкої послідовної індукції анестезії рекомендована доза рокуронію броміду 1 мг/кг маси тіла. При застосуванні рокуронію броміду у дозі 0,6 мг/кг маси тіла для проведення швидкої послідовної індукції анестезії рекомендується проводити інтубацію трахеї пацієнта через 90 секунд після введення препарату Есмерон®.

Щодо застосування рокуронію броміду протягом швидкої послідовної індукції анестезії пацієнткам, яким проводять кесарів розтин, див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю».

Підтримуючі дози

Рекомендована підтримувальна доза рокуронію броміду становить 0,15 мг/кг маси тіла; у разі тривалого інгаляційного наркозу її слід зменшити до 0,075-0,1 мг/кг маси тіла. Підтримуючі дози краще всього вводити у той момент, коли амплітуда м'язових скорочень відновилась до 25 % від контрольного рівня або при появі 2-3 відповідей при моніторингу у режимі послідовної чотирирозрядної стимуляції (TOF).

Безперервна інфузія

Якщо Есмерон® вводять шляхом безперервної інфузії, рекомендується вводити навантажувальну дозу 0,6 мг/кг маси тіла. Коли нервово-м'язова провідність почне відновлюватися, слід розпочати інфузійне введення. Швидкість інфузії слід підібрати так, щоб скорочувальна реакція скелетних м'язів знаходилася на рівні 10 % від контрольного рівня або підтримувалися 1-2 відповіді при моніторингу у режимі чотирирозрядної стимуляції. У

дорослих при внутрішньовенній загальній анестезії швидкість інфузії, необхідна для підтримки нервово-м'язового блоку на цьому рівні, становить 0,3-0,6 мг/кг/год, а при інгаляційному наркозі – 0,3-0,4 мг/кг/год. Рекомендується проводити постійний моніторинг нервово-м'язової провідності, оскільки необхідна швидкість інфузії може бути різною при різних методах анестезії і для різних пацієнтів.

Діти

Для новонароджених (0-27 днів), немовлят (28 днів-2 місяці), дітей раннього віку (3 місяці-23 місяці), дітей старшого віку (2-11 років) і підлітків (12-17 років) рекомендована доза для інтубації під час звичайної анестезії і підтримувальна доза такі ж самі, як і для дорослих.

Однак тривалість дії разової дози при інтубації буде довшою у новонароджених та немовлят, ніж у старших дітей.

Для безперервного введення препарату дітям (за винятком дітей 2-11 років) швидкість інфузії така ж сама, як і для дорослих. Для дітей віком 2-11 років може бути необхідною вища швидкість інфузії. Для дітей 2-11 років початкові швидкості інфузії рекомендуються такі ж, як і для дорослих, а під час процедури їх необхідно скоригувати для підтримки амплітуди м'язових скорочень на рівні 10 % від контрольної амплітуди або для підтримки 1-2 відповідей при моніторингу у режимі чотирирозрядної стимуляції.

Досвід застосування рокуронію броміду дітям при швидкій послідовній індукції обмежений, тому рокуронію бромід не рекомендується застосовувати дітям для покращення умов трахеальної інтубації під час швидкої послідовної індукції.

Дозування для пацієнтів літнього віку, пацієнтів із захворюваннями печінки та/або жовчовивідних шляхів та/або з нирковою недостатністю.

Стандартна доза препарату Есмерон® для інтубації хворих літнього віку (>65 років), пацієнтів із захворюваннями печінки та/або жовчовивідних шляхів та/або з нирковою недостатністю під час звичайної анестезії становить 0,6 мг/кг маси тіла. Для таких пацієнтів, у яких очікують більш довгу тривалість дії, слід розглядати дозу 0,6 мг/кг для швидкої послідовної індукції анестезії. Незалежно від техніки анестезії, що застосовується, рекомендована підтримуюча доза для таких пацієнтів становить 0,075-0,1 мг/кг рокуронію броміду, а рекомендована швидкість інфузії становить 0,3-0,4 мг/кг/год (див. також «Безперервна інфузія»).

Дозування для пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням

При застосуванні препарату пацієнтам із надмірною масою тіла або ожирінням (маса тіла яких на 30 % або більше перевищує стандартну масу тіла) дози слід зменшувати з урахуванням стандартної маси тіла.

Застосування у відділенні інтенсивної терапії

Інтубація трахеї

При ендотрахеальній інтубації застосовувати ті самі дози, що й при хірургічних втручаннях.

Підтримуючі дози

Рекомендується застосовувати рокуронію бромід у початковій навантажувальній дозі 0,6 мг/кг маси тіла з подальшою безперервною інфузією відразу після того, як ступінь м'язових скорочень

відновиться до 10 % від контрольного рівня або буде отримано 1-2 відповіді при моніторингу у режимі чотирирозрядної стимуляції. Дози рокуронію броміду завжди слід титрувати залежно від ефективності для кожного окремого пацієнта. Рекомендована початкова швидкість інфузії для підтримки нервово-м'язової блокади на рівні 80-90 % (1-2 відповідей при стимуляції у режимі TOF) у дорослих пацієнтів становить 0,3-0,6 мг/кг/год протягом першої години введення, після чого протягом 6-12 годин необхідно знижувати швидкість введення відповідно до індивідуальної реакції пацієнта. Після цього індивідуальні вимоги щодо дози залишаються відносно постійними.

У контрольованих клінічних дослідженнях було виявлено велику варіабельність між пацієнтами щодо годинної швидкості інфузії з середнім значенням 0,2-0,5 мг/кг/год залежно від причини і ступеня органного порушення, супутнього медикаментозного лікування та індивідуальних характеристик пацієнта. Для забезпечення оптимального контролю кожного пацієнта наполегливо рекомендується проводити моніторинг нервово-м'язової провідності. Досліджено введення препарату тривалістю до 7 днів.

Пацієнти особливих груп

Препарат не рекомендується застосовувати для проведення штучної вентиляції легень при інтенсивній терапії дітей та хворих літнього віку через відсутність даних з безпеки та ефективності препарату для цих категорій пацієнтів.

Діти.

Есмерон® застосовують педіатричним пацієнтам: новонародженим (0-27 днів), немовлятам (28 днів-2 місяці), дітям раннього віку (3 місяці-23 місяці), дітям старшого віку (2-11 років) і підліткам (12-17 років).

Передозування.

У разі передозування та тривалої нервово-м'язової блокади пацієнту необхідно проводити підтримуючу вентиляцію легенів та седативну терапію. В цій ситуації існують два шляхи для оборотності нервово-м'язової блокади:

(1) Сугамадекс можна застосувати для оборотності інтенсивної (прогресуючої) та глибокої блокади. Доза сугамадексу залежить від рівня нервово-м'язової блокади.

(2) Після початку спонтанного відновлення дихання слід ввести у відповідних дозах інгібітор ацетилхолінестерази (наприклад неостигмін, едрофоній, піридостигмін). Якщо введення інгібітору ацетилхолінестерази не знімає блокувального ефекту препарату Есмерон®, необхідно продовжувати штучну вентиляцію легень, поки не відновиться самостійне дихання. Повторне введення інгібітору ацетилхолінестерази може бути небезпечним.

У дослідженнях на тваринах тяжка форма пригнічення серцево-судинної функції, що призводить до серцевого колапсу, не спостерігалася, поки не було введено кумулятивної дози 750 × ED_{90} (135 мг рокуронію броміду на 1 кг маси тіла).

Побічні реакції

Найчастіше спостерігалися такі побічні реакції, пов’язані із застосуванням препарату: біль/реакція в місці ін’єкції, зміни основних показників життєдіяльності і збільшення тривалості нервово-м’язової блокади. У ході постмаркетингового спостереження найчастіше повідомлялося про такі серйозні побічні реакції: анафілактичні та анафілактоїдні реакції, а також пов’язані з ними симптоми (див. також таблицю нижче).

	Частота появи[1]		
Клас системи органів	**Нечасто/рідко[2] (<1/100, >1/10000)**	Дуже рідко **(<1/10000)**	Невідомо
Порушення з боку імунної системи		Підвищена чутливість, анафілактична реакція, анафілактоїдна реакція, анафілактичний шок, анафілактоїдний шок	
Порушення з боку нервової системи		В’ялий параліч	
Порушення з боку органів зору			Мідріаз[2,3], Фіксовані зіниці[2,3]
Порушення з боку серцевої системи	Тахікардія		Синдром Коуніса
Порушення з боку судинної системи	Гіпотензія	Судинний колапс та шок, припливи крові	
Порушення з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння		Бронхоспазм	
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин		Ангіоневротичний набряк, кропив’янка, висип, еритематозний висип	

Порушення з боку скелетно-м’язового апарату та сполучної тканини		Слабкість м’язів[4], стероїдна міопатія[4]	
Порушення загального стану та порушення, пов’язані зі способом застосування препарату	Неефективність препарату, послаблення дії препарату/ терапевтичного ефекту, посилення дії препарату/ терапевтичного ефекту, біль у місці ін’єкції, реакція у місці ін’єкції	Набряк обличчя	- -
Травми, отруєння та ускладнення після процедур	Подовження нервово-м’язової блокади, затримане відновлення після анестезії	Ускладнення анестезії з боку дихальних шляхів	

[1] Частота визначена за звітами постмаркетингового нагляду та опублікованими даними.

[2] Дані пост-маркетингового нагляду не дають змоги підрахувати точну кількість випадків. З цієї причини частоту виникнення було розділено на 3, а не на 5 категорій.

[3] У контексті потенційного підвищення проникності або порушення цілісності гематоенцефалічного бар’єру (ГЕБ).

[4] Після довготривалого застосування реанімаційних заходів.

Анафілактичні реакції

Повідомлялося, хоча і дуже рідко, про виникнення тяжких анафілактичних реакцій у результаті застосування міорелаксантів, включаючи Есмерон®. Анафілактичні/ анафілактоїдні реакції: бронхоспазм, серцево-судинні порушення (наприклад артеріальна гіпотензія, тахікардія, циркуляторний колапс – шок), зміни з боку шкіри та слизових оболонок (наприклад ангіоневротичний набряк, кропив’янка). У деяких випадках ці реакції були летальними. Через можливу тяжкість цих реакцій завжди необхідно враховувати ймовірність їх виникнення і вживати відповідних запобіжних заходів.

Вивільнення гістаміну та гістамінні реакції

Оскільки застосування міорелаксантів може зумовити вивільнення гістаміну як локально в місці ін’єкції, так і системно, при введенні цих препаратів завжди необхідно враховувати можливе виникнення свербежу та еритематозних реакцій у місці ін’єкції та/або загальних реакцій, зумовлених гістаміном (анафілактоїдних реакцій).

У ході клінічних досліджень виявляли лише незначне підвищення середнього рівня гістаміну в плазмі після швидкого болюсного введення рокуронію броміду в дозі 0,3-0,9 мг/кг маси тіла.

Подовження нервово-м’язової блокади

Найчастішою побічною реакцією внаслідок застосування недеполяризуючих міорелаксантів як класу є подовження періоду їх фармакологічної дії, що виходить за межі необхідного періоду часу. Ступінь цієї реакції може варіювати від скелетно-м’язової слабкості до глибокого і тривалого паралічу скелетних м’язів, що призводить до дихальної недостатності або апное.

Міопатія

Повідомлялося про міопатію після застосування різних міорелаксантів у комбінації з кортикостероїдами у відділенні інтенсивної терапії.

Реакції у місці ін’єкції

Під час швидкої послідовної індукції анестезії повідомлялося про відчуття болю при ін’єкції, особливо коли хворий ще знаходиться при свідомості і, зокрема, коли як препарат індукції застосували пропофол. У клінічних дослідженнях біль при ін’єкції відзначався у 16 % пацієнтів, яким проводили швидку послідовну індукцію анестезії із застосуванням пропофолу, і менш ніж у 0,5 % пацієнтів, яким проводили швидку послідовну індукцію анестезії із застосуванням фентанілу та тіопенталу.

Діти

Метааналіз 11 клінічних досліджень за участю дітей (n=704), яким застосовували рокуронію бромід (до 1 мг/кг), ідентифікував тахікардію як побічну реакцію на препарат з частотою 1,4 %.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі 2−8 °С у недоступному для дітей місці.

Особливі умови зберігання. Препарат можна зберігати не в холодильнику при температурі до 30 °С не більше 12 тижнів. Після зберігання Есмерону® поза холодильником його не можна повертати у холодильник для подальшого зберігання.

Після розведення препарату розчинами для інфузій, що зазначі у розділі «Сумісність при змішуванні з іншими лікарськими засобами», хімічну та фізичну стабільність при застосуванні було продемонстровано протягом 72 годин при температурі 30 °С.

З мікробіологічної точки зору розведений препарат необхідно використати негайно.

Якщо розчин не використано негайно, відповідальним за час та умови його зберігання є лікар, який вводить препарат. Час зберігання не повинен перевищувати 24 годин при температурі 2-8 °С за умови, якщо розведення препарату відбулося з дотриманням правил суворої асептики.

Несумісність.

Встановлено фізичну несумісність препарату Есмерон® з розчинами, що містять: амфотерицин В, амоксицилін, азатіоприн, цефазолін, клоксацилін, дексаметазон, діазепам, еноксимон, еритроміцин, фамотидин, фуросемід, гідрокортизону натрію сукцинат, інсулін, інтраліпід, метогекситал, метилпреднізолон, преднізолону натрію сукцинат, тіопентал, триметоприм і ванкоміцин.

Есмерон® також не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, за винятком 0,9 % розчину натрію хлориду для внутрішньовенних інфузій, 5 % розчину глюкози для внутрішньовенних інфузій, 5 % розчину глюкози в 0,9 % розчині натрію хлориду для внутрішньовенних інфузій, води для ін'єкцій, Рінгера розчином лактатним і Гемацелем (Haemaccel).

Якщо Есмерон® вводиться через одну інфузійну систему з іншими лікарськими засобами, необхідно ретельно промивати систему (наприклад 0,9 % розчином NaCl) між введенням розчину Есмерон® і препаратів, які з ним не сумісні, а також якщо сумісність не встановлена.

Упаковка.

По 5 мл (50 мг) у флаконі; 10 флаконів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом. За спеціальним замовленням зі стаціонару.

Виробник.

Н.В. Органон, Нідерланди.

Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

5349 AB Осс, Клоостерштраат 6, Нідерланди (юридична адреса);

Моленштраат 110, 5342 CC Осс, Нідерланди (адреса місця провадження діяльності).

Ваардервег 39, 2031 БН Хаарлем, Нідерланди.