

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу
РОКУМІД, розчин для ін'єкцій, 10 мг/мл
МНН – rocuronium

VI. 2.1. Огляд епідеміології захворювання

Хірургічна допомога – одна з найбільш масових форм медичної допомоги. В Україні частота планових оперативних втручань складає 540,79 на 10 тис. населення.

Основними завданнями анестезіологічного забезпечення оперативного втручання є усунення негативних емоцій, больових відчуттів, м'язового напруження, патологічних нейроендокринних та нейровегетативних реакцій, регуляція основних життєво важливих функцій під час операції та в ранній післяопераційний період. В Україні за рік проводиться понад півтора мільйона анестезій, у відділеннях інтенсивної терапії впродовж року лікується до півмільйона важких хворих.

Міоплегія (м'язова релаксація) є одним із найважливіших компонентів сучасного знеболення, адже забезпечує можливість (і оптимальні умови) проведення інтубації трахеї та штучної вентиляції легенів (ШВЛ), усуває м'язову активність, забезпечує розслаблення м'язів у ділянці оперативного втручання, створює оптимальні умови для виконання хірургічних маніпуляцій у важкодоступних зонах, полегшує процес ушивання рани на заключному етапі операції.

Нервово-м'язові блокатори є частиною щоденної анестезіологічної практики в усьому світі. Щороку понад 400 млн осіб отримують міорелаксанти для оптимізації умов проведення хірургічних втручань і полегшення штучної вентиляції.

Глибока міорелаксація на етапі вступної анестезії знижує ризик виникнення небажаних рефлексорних реакцій і пошкодження гортані, глотки, зубів і тканин порожнини рота при ендотрахеальній інтубації. Міорелаксація створює умови для хірургічних маніпуляцій. Підтримання оптимального рівня міорелаксації на протязі всього оперативного втручання сприяє підвищенню безпеки пацієнта та створює комфортні умови для роботи хірурга і анестезіолога.

VI. 2.2. Резюме результатів лікування

Дані про ефективність та безпеку ЛЗ РОКУМІД ґрунтуються на результатах клінічних досліджень, систематичних оглядах, мета-аналізах клінічних досліджень та тривалому досвіді застосування у медичній практиці рокуронію броміду, діючої речовини ЛЗ РОКУМІД.

Представляємо результати ряду клінічних досліджень щодо ефективності та безпеки рокуронію броміду:

- у клінічному дослідженні (32 пацієнти з травматичним здавленням головного мозку) при застосуванні для швидкої послідовної інтубації трахеї рокуронію броміду в дозі 0,6 мг/кг час настання міорелаксації (від 40 до 60 с) був достатнім для виконання інтубації трахеї без технічних труднощів. Рокуронію бромід не виявляв негативного впливу на внутрішньочерепний тиск, мозковий кровотік і не порушував мозковий кровообіг;
- у 60 пацієнтів вивчали вплив рокуронію броміду в дозах 0,1 та 0,3 мг/кг на умови інтубації трахеї під час індукції анестезії пропофолом та альфентанілом. У 90 % пацієнтів, що отримували максимальну дозу рокуронію броміду (0,3 мг/кг) та у 30 % – в групі «рокуроній 0,1 мг/кг» умови інтубації визнані *оптимальними* проти 0,5 % – в контролі (отримували пропофол, альфентаніл та фізіологічний розчин). Встановлено, що міорелаксація була недостатньою, створюючи *невдалі* умови інтубації трахеї, тільки у 30 % пацієнтів, яким вводили мінімальну дозу (0,1 мг/кг) рокуронію броміду і у 35 % – в контрольній групі. У жодного пацієнта не зафіксовано ларингоспазму та інших ускладнень;

- у 60 пацієнтів при застосуванні рокуронію броміду із сукцинілхоліном за 3 хв або 1,5 хв до операції у порівнянні з монотерапією сукцинілхоліном показано, що умови інтубації трахеї, час початку та тривалість нервово-м'язового блоку у всіх трьох групах суттєво не відрізнялись. Водночас, рокуронію бромід ефективно знижував частоту та інтенсивність сукцинілхолін-індукованих фасцикуляцій, які спостерігались лише у 9 % пацієнтів в групі 1, у 30 % – в групі 2 і у 83 % за умов монотерапії сукцинілхоліном;
- в двох контрольованих клінічних дослідженнях (326 педіатричних пацієнти) оцінювали ефективність та безпеку рокуронію броміду в трьох дозуваннях (0,45; 0,6 та 1 мг/кг, внутрішньовенно). Встановлено, що у дітей різних вікових груп середній час початку дії рокуронію броміду при інтубаційній дозі 0,6 мг/кг становив 1 хв і забезпечував максимальний час нервово-м'язового блоку;
- у контрольованому клінічному дослідженні (145 дітей) при планових оперативних втручаннях порівняння сукцинілхоліну і рокуронію броміду не виявило вірогідних відмінностей в швидкості розвитку повного нервово-м'язового блоку. У жодного з пацієнтів не виявлено життєво-загрозливих анафілактичних реакцій. Відновлення нейром'язової провідності після введення рокуронію броміду у 100 % пацієнтів відбувалося спонтанно і не вимагало введення антихолінестеразних лікарських засобів. Використання рокуронію броміду не виявляло помітного впливу на гемодинаміку, не викликало у дітей розвитку небажаних ефектів і ускладнень;
- проведений ретроспективний аналіз застосування рокуронію броміду серед 77 пацієнтів кардіохірургічного профілю показав, що застосування рокуронію під час анестезії севофлураном не порушувало показники центральної гемодинаміки, які залишалися стабільними і варіювали в межах припустимих значень: артеріальний тиск змінювався в межах 108-144/74-91 мм рт. ст., частота серцевих скорочень – 62-89 хв, центральний венозний тиск – 4-9 мм рт. ст., що дозволило забезпечити добру керованість інтубації трахеї після настання міоплегії.

Таким чином, досвід застосування рокуронію броміду продемонстрував його високу ефективність у якості міорелаксанту при загальній анестезії для полегшення ендотрахеальної інтубації та проведення хірургічних втручань, а також як додаткового засобу для проведення штучної вентиляції легенів у відділеннях інтенсивної терапії, а також сприятливий профіль безпеки.

VI. 2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Відсутні дані щодо ефективності застосування рокуронію броміду жінкам у період годування груддю.

VI. 2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні та анафілактоїдні реакції)	Частота алергічних реакцій, що розвиваються під впливом м'язових релаксантів становить 60-70 % від числа всіх реакцій під час проведення загальної анестезії. Анафілаксія визначається як серйозна, загрозлива для життя, генералізована або системна реакція гіперчутливості зі	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій інструкції для медичного застосування ЛЗ РОКУМІД , включаючи заборону застосування препарату при підвищеній чутливості до рокуронію, бромідів або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу та

	<p>швидким початком. Хоча анафілаксія під час індукції анестезії виникає приблизно в 1 випадку з 20 000, вона може бути небезпечною для життя.</p> <p>На даний час відомо, що нейром'язові блокатори є причиною високої частки випадків періопераційної анафілаксії від 40% до 66% усіх випадків та є другим найпоширенішим тригерним агентом, зустрічаючись у 1,4 рази рідше, ніж анафілаксія, викликана антибіотиками.</p>	<p>попередження щодо можливості виникнення анафілактичних реакцій.*</p> <p><i>* Примітки</i></p> <p>Інформація щодо заборони застосування ЛЗ РОКУМІД при підвищеній чутливості до рокуронію, бромідів або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу – міститься в інструкції для медичного застосування (розділ «Протипоказання»).</p> <p>Інформація щодо можливості виникнення анафілактичних реакцій після введення міорелаксантів, що передбачає вживання спеціальних запобіжних заходів, особливо у разі попереднього досвіду виникнення анафілактичних реакцій на будь-які міорелаксанти – включена в інструкцію для медичного застосування (розділ «Особливості застосування»).</p> <p>Інформація щодо можливого виникнення реакцій гіперчутливості при застосуванні ЛЗ РОКУМІД, включаючи анафілактичні та анафілактоїдні реакції – включена в інструкцію для медичного застосування (розділ «Побічні реакції»).</p> <p>Лікарський засіб відпускається за рецептом. За спеціальним замовленням зі стаціонару. (розділ «Категорія відпуску»).</p>
<p>Тривала нервово-м'язова блокада (нервово-м'язовий блок)</p>	<p>Відновлення нейром'язової провідності пов'язане із залишковою кураризацією (подовженням нервово-м'язового блоку). Частота остаточного нейром'язового блоку залишається високою – від 4 до 57%, а тривалість його може перевищувати 2 години після одноразової інтубаційної дози нейром'язових блокаторів середньої тривалості дії. У результаті збільшується ризик післяопераційних ускладнень і смертність. Головні чинники, що визначають ризик виникнення залишкової кураризації – тип використовуваного міорелаксанта (у разі використання тривалодіючих міорелаксантів його частота істотно вище**), тип операції (після абдомінальних операцій ризик розвитку залишкової кураризації значно вищий, ніж після ортопедичних), вік хворих</p>	<p>Врахування рекомендацій інструкції для медичного застосування ЛЗ РОКУМІД, включаючи особливості його взаємодії з іншими лікарськими засобами, які можуть посилити ефект рокуронію броміду, що може спричинити подовження нервово-м'язового блоку та врахування інших факторів, які збільшують ризик залишкової нервово-м'язової блокади (вік та/або стан хворого).*</p> <p><i>* Примітки</i></p> <p>Інформація щодо взаємодії ЛЗ РОКУМІД з іншими лікарськими засобами, які посилюють дію ЛЗ РОКУМІД, що може збільшити тривалість нервово-м'язової блокади – міститься в інструкції для медичного застосування (розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).</p> <p>Інформація щодо ризику розвитку залишкової кураризації після введення ЛЗ РОКУМІД, особливо у пацієнтів літнього віку або внаслідок дії інших чинників (наприклад, медикаментозна взаємодія або стан хворого) та необхідності проведення екстубації тільки</p>

	<p>(ризик збільшується з віком). Остаточний нервово-м'язовий блок є фактором ризику розвитку ускладнень у післяопераційному періоді. За даними G.S. Murphy і співавт. (2008) респіраторними ускладненнями, пов'язаними із залишковим нервово-м'язовим блоком під час використання міорелаксантів у відділенні інтенсивної терапії, які найчастіше трапляються, є тяжка гіпоксемія (59%) і обструкція верхніх дихальних шляхів.</p> <p><i>** Рокуронію бромід є міорелаксантом середньої тривалості дії</i></p>	<p>після відновлення у пацієнта нервово-м'язової провідності – включена в інструкцію для медичного застосування (розділ «Особливості застосування»).</p> <p>Інформація щодо можливості застосування лікарського засобу зворотної дії (наприклад, сугамадекс або інгібітор ацетилхолінерастери), особливо у випадках, коли виникнення залишкової кураризації найбільш ймовірно – включена в інструкцію для медичного застосування (розділ «Особливості застосування»).</p> <p>Інформація щодо способів введення та дозування ЛЗ РОКУМІД з метою досягнення ефективної нервово-м'язової блокади і відновлення нервово-м'язової провідності, включаючи застосування ЛЗ РОКУМІД тільки лікарем (або під його контролем) із досвідом застосування подібних лікарських засобів тільки в умовах стаціонару – включена в інструкцію для медичного застосування (розділ «Спосіб застосування та дози»).</p> <p>Інформація щодо ризику передозування та тривалої нервово-м'язової блокади при застосуванні ЛЗ РОКУМІД та шляхи оборотності нервово-м'язової блокади – включена в інструкцію для медичного застосування (розділ «Передозування»).</p> <p>Інформація щодо можливого виникнення побічних реакцій у вигляді подовження нервово-м'язової блокади при застосуванні ЛЗ РОКУМІД – включена в інструкцію для медичного застосування (розділ «Побічні реакції»).</p> <p>Лікарський засіб відпускається за рецептом. За спеціальним замовленням зі стаціонару. (розділ «Категорія відпуску»).</p>
<p>Наслідки тривалого застосування (міопатія, тривалий параліч та/або слабкість скелетних м'язів)</p>	<p>Слабкість скелетних м'язів, набута у відділенні інтенсивної терапії, може бути спричинена нейрогенним порушенням (полінейропатія), міогенним порушенням (міопатія) або їхньою комбінацією, позначеною як «нейроміопатія критичного захворювання».</p> <p>Їх клінічна картина схожа, із симетричною слабкістю периферичних м'язів кінцівок і дихальних м'язів і зниженням рефлексів при збереженні функції мімічних м'язів.</p> <p>Численні дослідження показали, що існує кореляція між набутою слабкістю у відділенні інтенсивної терапії та нервово-</p>	<p>Врахування рекомендацій інструкції для медичного застосування ЛЗ РОКУМІД щодо запобігання можливому подовженню нервово-м'язової блокади, включаючи здійснення моніторингу нервово-м'язової провідності, а також рекомендації щодо застосування ретельно підібраних доз міорелаксанту відповідно до індивідуальної реакції хворого, а також адекватної знеболювальної і седативної терапії.*</p> <p><i>* Примітки</i></p> <p>Інформація щодо наслідків тривалого застосування ЛЗ РОКУМІД у відділеннях інтенсивної терапії у вигляді міопатії,</p>

	<p>м'язовою блокадою. Середня поширеність полінейропатії та міопатії після перебування у відділенні інтенсивної терапії становить 30-80%. Прогноз потенційно добрий навіть у тяжких випадках, але розв'язання симптомів часто буває тривалим. У хворих, які перебували на штучній вентиляції легень протягом 5-7 днів, м'язова слабкість виникала у 26-65% пацієнтів, а в пацієнтів, які перебували на ШВЛ довше (>10 днів) – у 2/3 осіб. Навіть у хворих із коротким періодом ШВЛ 24 години клінічні ознаки цих станів були виявлені в 11%.</p>	<p>тривалого паралічу та/або слабкості скелетних м'язів та заходів, направлених на запобігання можливому подовженню нервово-м'язової блокади та/або передозуванню – включена в інструкцію для медичного застосування (розділ «Особливості застосування»).</p> <p>Інформація щодо можливості тривалішого відновлення нервово-м'язової провідності після застосування ЛЗ РОКУМІД у хворих із ожирінням, коли доза розраховується за реальною масою тіла – включена в інструкцію для медичного застосування (розділ «Особливості застосування»).</p> <p>Інформація щодо способу застосування та дозування ЛЗ РОКУМІД у відділенні інтенсивної терапії – включена в інструкцію для медичного застосування (розділ Спосіб застосування та дози»).</p> <p>Інформація щодо можливості подовження періоду фармакологічної дії недеполяризуючих міорелаксантів, що може призвести до побічної реакції різного ступеня тяжкості (від скелетно-м'язової слабкості до глибокого і тривалого паралічу скелетних м'язів, що призводить до дихальної недостатності або апное) – включена в інструкцію для медичного застосування (розділ «Побічні реакції»).</p> <p>Інформація щодо ризику виникнення міопатії після застосування різних міорелаксантів у комбінації з кортикостероїдами у відділенні інтенсивної терапії – включена в інструкцію для медичного застосування (розділ «Побічні реакції»).</p> <p>Лікарський засіб відпускається за рецептом. За спеціальним замовленням зі стаціонару. (розділ «Категорія відпуску»).</p>
--	---	---

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Синдром Коуніса	У серці, серед волокон міокарда, навколо коронарних артерій, у внутрішній оболонці артеріальних судин, в атеросклеротичних бляшках у великій кількості локалізуються огрядні клітини, які грають провідну роль у розвитку алергії та анафілаксії. Їхні медіатори можуть вивільнятися під час анафілаксії та відповідати за гострий коронарний синдром. Цей стан був описаний як синдром Коуніса. Одночасна поява болю в грудях та алергічних реакцій супроводжується клінічними та лабораторними ознаками класичної стенокардії, але спричинена медіаторами алергії.
Застосування у пацієнтів із захворюваннями гепатобіліарного	Рокуроній на 75-95 % виводиться печінкою. Органна недостатність впливає на фармакокінетичні параметри рокуронію. Було показано, що у хірургічних пацієнтів печінкова недостатність збільшує об'єм розподілу та період напіввиведення рокуронію, що призводить до

тракту	збільшення тривалості дії та часу до одужання.
Застосування у пацієнтів з нервово-м'язовими розладами	<p>Нервово-м'язові захворювання (НМЗ) – численна група спадкових і набутих захворювань із загальними скаргами і фізичними симптомами у вигляді виснаження і слабкості скелетних м'язів. У пацієнтів хірургічного профілю із супутніми НМЗ під час і після загальної анестезії значно підвищується операційно-анестезіологічний ризик у зв'язку з високим ступенем імовірності розвитку порушень нервово-м'язової функції. Ці пацієнти схильні до ризику дихальної недостатності, спричиненої слабкістю дихальної мускулатури та неможливістю адекватного виведення секрету протягом тривалого періоду після застосування міорелаксантів. Порушення нервово-м'язової функції можуть проявлятися також у вигляді локальних і генералізованих м'язових спазмів, порушення діяльності серцево-судинної системи.</p> <p>У цих пацієнтів слід з обережністю використовувати міорелаксанти та ретельно контролювати нервово-м'язову функцію, оскільки клінічний ефект міорелаксантів може бути непередбачуваним.</p> <p>Як і інші міорелаксанти, РОКУМІД 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 лікарського засобу РОКУМІД можуть спричиняти виражену нервово-м'язову блокаду, тому дозу лікарського засобу РОКУМІД слід підбирати відповідно до індивідуальної реакції хворого.</p>

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування у період годування груддю	Не встановлено, чи виділяється рокуронію бромід з грудним молоком. Дослідження на тваринах продемонстрували незначні рівні препарату у молоці. Рокуронію бромід 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 наступного грудного вигодовування протягом п'яти періодів напіввиведення рокуронію, тобто приблизно протягом 6 годин.

VI. 2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

У лікарського засобу РОКУМІД є інструкція для медичного застосування, яка містить інформацію про застосування препарату, а також про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

ЛЗ РОКУМІД не має спеціальних умов та обмежень для його безпечного та ефективного використання (додаткових заходів з мінімізації ризику).

VI. 2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Заявник не має зобов'язань щодо проведення досліджень безпеки та ефективності ЛЗ РОКУМІД в післяреєстраційному періоді.

Також заявник не планує проводити досліджень безпеки та ефективності ЛЗ РОКУМІД за власною ініціативою.

VI. 2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Не застосовно (перша версія ПУР).