

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rocuronium Aguettant 10 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml de soluție conține bromură de rocuroniu 10 mg.

O seringă preumplută de 5 ml conține bromură de rocuroniu 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută (injecție)

Soluție limpede, incoloră până la galben-marونیu pal.

pH 3,8 – 4,2

Osmolalitate: 270 – 330 mOsm/kg

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rocuronium Aguettant este indicat la adulți, adolescenți și la copii de la vârsta de 2 ani ca adjuvant în anestezia generală pentru a facilita intubația traheală în timpul anesteziei de rutină și pentru a asigura relaxarea generală a musculaturii, în timpul intervențiilor chirurgicale.

La adulți, Rocuronium Aguettant este indicat, de asemenea, pentru a facilita intubația traheală în timpul fazei de inducție rapidă și ca adjuvant în terapia intensivă pentru a facilita intubația traheală, în tratament de scurtă durată.

4.2 Doze și mod de administrare

Similar altor medicamente blocante neuromusculare, Rocuronium Aguettant trebuie administrată doar de către sau sub supravegherea unui medic specialist cu experiență, familiarizat cu acțiunea și utilizarea acestor medicamente.

Similar altor medicamente blocante neuromusculare, doza de Rocuronium Aguettant trebuie individualizată pentru fiecare pacient. Pentru stabilirea dozei, trebuie să se țină cont de metoda de anestezie utilizată și de durata prevăzută pentru intervenția chirurgicală, metoda de sedare și durata prevăzută pentru ventilația mecanică, posibila interacțiune cu alte medicamente administrate concomitent, precum și de starea pacientului.

Este recomandată utilizarea unei tehnici adecvate de monitorizare neuromusculară pentru evaluarea blocului neuromuscular și a recuperării funcției musculare.

Anestezicele inhalatorii potențează efectele blocante neuromusculare ale Rocuronium Aguettant. Această potențare devine relevantă clinic în timpul anesteziei, atunci când anestezicele volatile ating

concentrațiile tisulare necesare pentru această interacțiune. Ca urmare, este necesară administrarea unor doze de întreținere mai mici de Rocuronium Aguettant, la intervale de timp mai mari în timpul intervențiilor chirurgicale prelungite cu durata de peste o oră, în cadrul cărora se utilizează anestezie inhalatorie (vezi pct. 4.5).

La pacienții adulți, în intervențiile chirurgicale de scurtă durată până la intervențiile de lungă durată și pentru utilizarea de scurtă durată în terapia intensivă pot fi utilizate următoarele recomandări de doze ca ghiduri terapeutice pentru intubație traheală și relaxare musculară.

Proceduri chirurgicale

Intubație traheală

- *Pacienți adulți*

Doza standard pentru intubație în timpul unei anestezii de rutină este de 0,6 mg de bromură de rocuroniu/kg, după administrarea căreia, în majoritatea cazurilor, condițiile corespunzătoare de intubație sunt asigurate în aproximativ 60 de secunde. Pentru facilitarea intubației traheale în cadrul fazei de inducție rapidă a anesteziei, se recomandă administrarea unei doze de 1 mg de bromură de rocuroniu/kg, care va asigura, în majoritatea cazurilor, condiții corespunzătoare de intubație în maximum 60 de secunde. Dacă în cadrul fazei de inducție rapidă a anesteziei se va administra o doză de 0,6 mg de bromură de rocuroniu/kg, se recomandă efectuarea intubării pacientului doar la 90 de secunde după administrarea bromurii de rocuroniu.

- *Copii și adolescenți*

La copii (≥ 2 ani) cu greutate de peste 10 kg, doza recomandată pentru intubație în anestezia de rutină este similară cu cea recomandată la adulți.

Rocuronium Aguettant nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub 2 ani, deoarece subgradația seringii pre-umplute nu permite o administrare precisă amedicamentului la acest grup de vârstă (vezi pct. 6.6). Cu toate acestea, sunt disponibile alte formulări de rocuroniu pentru a fi utilizate.

Experiența cu bromură de rocuroniu în timpul fazei de inducție rapidă a anesteziei la copii și adolescenți este limitată. Ca urmare, bromura de rocuroniu nu este recomandată pentru facilitarea condițiilor de intubare traheală în timpul fazei de inducție rapidă a anesteziei la copii și adolescenți.

- *Vârstnici, pacienți cu boli hepatice și/sau ale căilor biliare și/sau insuficiență renală*

Doza standard pentru intubație în cazul vârstnicilor și pacienților cu boli hepatice și/sau ale căilor biliare și/sau insuficiență renală în timpul fazei de inducție a anesteziei de rutină este de 0,6 mg de bromură de rocuroniu/kg. În cadrul fazei de inducție rapidă a anesteziei, la pacienții la care se așteaptă o acțiune prelungită, trebuie avută în vedere o doză de 0,6 mg de bromură de rocuroniu/kg. Dacă în cadrul fazei de inducție rapidă a anesteziei se va administra o doză de 0,6 mg de bromură de rocuroniu/kg, se recomandă efectuarea intubării pacientului doar la 90 de secunde după administrarea bromurii de rocuroniu.

Sarcină și operație cezariană

Sarcină: La pacientele cărora li s-au administrat săruri de magneziu pentru toxemia gravidică, revenirea din blocul neuromuscular indus de medicamentele blocante neuromusculare poate fi încetinită sau insuficientă, deoarece sărurile de magneziu potențează blocul neuromuscular. Ca urmare, la aceste paciente doza de bromură de rocuroniu trebuie redusă și stabilită treptat, în funcție de evoluția răspunsului la stimulare.

Operație cezariană: Utilizarea unei doze de 0,6 mg de bromură de rocuroniu/kg nu modifică scorul Apgar, tonusul muscular fetal și nici adaptarea cardiorespiratorie. Prin recoltarea de sânge din cordonul ombilical, s-a demonstrat că traversarea barierei placentare de către bromura de rocuroniu este limitată, iar aceasta nu duce la apariția de reacții adverse evidente clinic la nou-născut (vezi pct. 6.6).

Dozele de 1 mg/kg au fost evaluate în timpul fazei de inducție rapidă a anesteziei, dar nu și în cazul pacienților supuse unei operații cezariene.

Doze mari

Dacă există motive pentru alegerea de doze mai mari la anumiți pacienți, administrarea de doze inițiale de până la 2 mg de bromură de rocuroniu/kg administrate în timpul intervențiilor chirurgicale nu a fost asociată cu reacții adverse cardiovasculare. Administrarea acestor doze mari de bromură de rocuroniu a scăzut timpul de instalare și a crescut durata de acțiune (vezi pct. 5.1).

Doze de întreținere

- *Pacienți adulți*

Doza de întreținere recomandată este de 0,15 mg de bromură de rocuroniu/kg; în cazul anesteziei inhalatorii prelungite, aceasta trebuie redusă la 0,075 – 0,1 mg de bromură de rocuroniu/kg. Este de preferat ca aceste doze de întreținere să se administreze atunci când amplitudinea răspunsului muscular la stimularea unică a revenit la 25% din cea a stimulării unice de control sau când sunt prezente 2-3 răspunsuri la un grup de patru stimulări.

- *Copii și adolescenți*

La copiii (≥ 12 ani) care au o greutate de peste 35 kg, doza recomandată pentru intubație în anestezia de rutină și dozele de întreținere sunt similare cu cele recomandate la adulți.

Dozele de întreținere nu sunt adecvate pentru a fi administrate la copii cu vârsta sub 12 ani, deoarece subgradația seringii preumplute nu permite o administrare precisă a medicamentului la acest grup de vârstă. Cu toate acestea, la această populație, sunt disponibile alte formule de rocuroniu pentru întreținere.

- *Vârstnici, pacienți cu boli hepatice și/sau ale căilor biliare și/sau insuficiență renală*

Independent de tehnica de anestezie utilizată, doza de întreținere recomandată pentru acești pacienți este de 0,075 – 0,1 mg de bromură de rocuroniu/kg.

Pacienții supraponderali și obezi

Atunci când se utilizează la pacienții supraponderali sau obezi (pacienți cu o greutate cu 30% sau mai mult peste greutatea ideală), dozele trebuie reduse luând în considerare greutatea ideală.

Utilizarea de scurtă durată în terapia intensivă

Intubație traheală

Pentru intubația traheală, se aplică aceleași doze recomandate ca pentru intervențiile chirurgicale.

Grupe speciale de pacienți

Rocuronium Aguettant nu este recomandat pentru facilitarea ventilației mecanice la copii, adolescenți și vârstnici, din cauza lipsei de date cu privire la eficacitate și siguranță.

Mod de administrare

Rocuronium Aguettant se administrează intravenos, sub formă de injecție în bolus.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la rocuroniu, la ionul de brom sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deoarece bromura de rocuroniu produce paralizia musculaturii respiratorii, este obligatorie ventilația asistată a pacienților cărora li s-a administrat acest medicament, până la restabilirea respirației spontane eficiente. Ca în cazul tuturor celorlalte relaxante musculare, trebuie efectuată o evaluare prealabilă pentru a stabili anticiparea dificultăților de intubare, mai ales când aceste medicamente sunt utilizate în cadrul fazei de inducție rapidă a anesteziei. În cazul dificultăților apărute la intubare, care determină o necesitate clinică de reversie imediată a blocajului neuromuscular indus de rocuroniu, trebuie luată în considerare utilizarea sugammadex.

Bloc neuromuscular rezidual

Similar celorlalte medicamente blocante neuromusculare, pentru bromura de rocuroniu a fost raportat bloc neuromuscular rezidual. Pentru a se preveni complicațiile care rezultă din curarizarea reziduală, extubarea este recomandată numai atunci când pacientul s-a recuperat suficient din blocul neuromuscular. Pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 de ani sau peste) pot prezenta un risc crescut pentru bloc neuromuscular rezidual. De asemenea, trebuie luați în considerare alți factori care pot favoriza blocul neuromuscular rezidual, după extubare, în faza post-operatorie (cum sunt interacțiuni medicamentoase sau starea clinică a pacientului). Dacă nu sunt administrate ca parte a procedurii standard, trebuie avută în vedere utilizarea sugammadex sau un altui medicament antagonist (de exemplu, un inhibitor al acetilcolinesterazei), în special la acele cazuri unde este probabil să apară bloc neuromuscular rezidual (vezi pct. 4.9 și 5.1).

Anafilaxie

După administrarea medicamentelor blocante neuromusculare pot să apară reacții anafilactice (vezi pct. 4.8). Trebuie luate întotdeauna măsuri pentru tratamentul unor astfel de reacții. Trebuie luate precauții speciale, mai ales în cazul existenței unor antecedente de reacții anafilactice la administrarea de medicamente blocante neuromusculare, deoarece au fost raportate cazuri de hipersensibilitate încrucișată între medicamentele blocante neuromusculare. Deoarece se cunoaște faptul că medicamentele blocante neuromusculare pot induce eliberarea de histamină atât la nivel local, la locul aplicării injecției, cât și sistemic, atunci când se administrează aceste medicamente, trebuie avută în vedere posibila apariție a pruritului și a reacțiilor eritematoase la locul administrării și/sau a reacțiilor histaminergice (anafilactoide) sistemice. În studiile clinice, după administrarea rapidă a unei doze de 0,3 – 0,9 mg de bromură de rocuroniu/kg în bolus, s-a observat o creștere ușoară a concentrației plasmatică a histaminei.

Utilizarea concomitentă cu suxametoniu

Dacă pentru intubare este utilizat suxametoniu, administrarea bromurii de rocuroniu trebuie amânată până când pacientul s-a recuperat din blocul neuromuscular indus de suxametoniu (vezi pct. 4.5).

Deoarece bromura de rocuroniu este utilizată întotdeauna în asociere cu alte medicamente și din cauza riscului de hipertermie malignă în timpul anesteziei, chiar și în absența factorilor declanșatori cunoscuți, medicii trebuie să fie conștienți de simptomele precoce ale acesteia, de confirmarea diagnosticului și de tratamentul hipertermiei maligne înainte de inițierea anesteziei.

Studiile la animale au arătat că bromura de rocuroniu nu este un factor declanșator al hipertermiei maligne. În experiența după punerea pe piață au fost observate cazuri rare de hipertermie malignă la administrarea de bromură de rocuroniu; cu toate acestea, asocierea cauzală nu a fost demonstrată.

Următoarele situații pot influența proprietățile farmacocinetice și/sau farmacodinamice ale bromurii de rocuroniu:

Boli hepatice și/sau ale căilor biliare și insuficiență renală

Deoarece rocuroniu este excretat în urină și bilă, acesta trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu boli hepatice și/sau ale căilor biliare semnificative clinic, precum și la cei cu insuficiență renală. La aceste grupe de pacienți, s-a observat o prelungire a perioadei de acțiune la administrarea unei doze de 0,6 mg bromură de rocuroniu/kg (vezi pct. 4.2).

Prelungirea timpului de persistență în circulație

Afecțiunile asociate cu prelungirea timpului de persistență în circulație, cum sunt bolile cardiovasculare, vârsta înaintată și formarea de edeme asociate cu o creștere a volumului de distribuție, pot contribui la întârzierea instalării acțiunii. De asemenea, durata de acțiune poate fi prelungită și de un clearance plasmatic redus.

Boli neuromusculare

Similar altor medicamente blocante neuromusculare, bromura de rocuroniu trebuie utilizată cu deosebită precauție la pacienții cu o boală neuromusculară (miastenia gravis), boli musculare (miopatii) sau în prezența sechelelor motorii (pareză, plegie) la distanță față de accidentul acut (traumatism medular, poliomielită, imobilizare prelungită), deoarece în aceste cazuri răspunsul la blocantele neuromusculare poate fi considerabil modificat. Importanța și tipul acestor modificări pot varia foarte mult. La pacienții cu miastenia gravis, cu sindrom miastenic (Eaton-Lambert) sau miopatii, administrarea unor doze mici de bromură de rocuroniu poate avea efecte marcate. La pacienții cu sechele motorii, există o scădere a sensibilității la bromura de rocuroniu (doze crescute). În aceste condiții, bromura de rocuroniu trebuie dozată în funcție de răspuns.

Hipotermie

În cursul intervențiilor chirurgicale efectuate în condiții de hipotermie, efectul de bloc neuromuscular indus de bromura de rocuroniu este mai intens, iar durata de acțiune este prelungită.

Obezitate

Similar altor medicamente blocante neuromusculare, utilizarea bromurii de rocuroniu la pacienții obezi poate avea ca efect prelungirea duratei de acțiune și o recuperare spontană întârziată a funcțiilor, în cazul în care dozele administrate sunt calculate în funcție de greutatea corporală reală.

La pacientul supraponderal sau la pacientul obez (supraponderalitate mai mare de 30% sau mai mult față de greutatea ideală), dozele trebuie reduse în funcție de greutatea teoretică.

Arsuri

Este cunoscut faptul că pacienții cu arsuri pot prezenta rezistență la acțiunea relaxantelor musculare non-depolarizante. Se recomandă stabilirea treptată a dozei, în funcție de răspuns.

Situații care pot potența efectul bromurii de rocuroniu

Hipokaliemia (de exemplu, după vărsături severe, diaree sau tratament cu diuretice), hipermagneziemia, hipocalcemia (după transfuzii masive), hipoproteinemia, deshidratarea, acidoza, hipercapnia, cașexia. Ca urmare, dezechilibrele electrolitice severe, modificările pH-ului sanguin sau deshidratarea trebuie corectate, atunci când este posibil, înainte de administrarea bromurii de rocuroniu.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per seringă preumplută, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

S-a demonstrat că următoarele medicamente influențează intensitatea și/sau perioada de acțiune a medicamentelor blocante neuromusculare non-depolarizante.

Potentarea efectului

- Anestezicele halogenate volatile potențează blocul neuromuscular determinat de bromura de rocuroniu. Efectul devine vizibil doar în cazul administrării dozelor de menținere (vezi pct. 4.2). Antagonizarea blocului cu inhibitori de acetilcolinesterază poate fi, de asemenea, inhibată.
- După intubare cu suxametoniu (vezi pct. 4.4).

Alte medicamente:

- Antibiotice: antibiotice aminoglicozide și polipeptidice, antibiotice lincosamide și acilaminopeniciline.
- Diuretice, chinidină și izomerul său chinină, săruri de magneziu, blocante ale canalelor de calciu, săruri de litiu, anestezice locale (lidocaină administrată intravenos și bupivacaină administrată epidural) și administrare acută de fenitoină sau betablocante.
- Recurarizarea a fost raportată după administrarea postoperatorie de: aminoglicozide, lincosamide, antibiotice polipeptidice, acilaminopeniciline, chinidină, chinină și săruri de magneziu (vezi pct. 4.4).

Diminuarea efectului

- Administrare anterioară cronică de corticosteroizi, fenitoină sau carbamazepină
- Inhibitori de protează (gabexat, ulinastatin).
- Clorură de calciu, clorură de potasiu

Efect variabil

- Administrarea altor medicamente blocante neuromusculare non-depolarizante în asociere cu bromura de rocuroniu poate produce o atenuare sau potențare a blocului neuromuscular, în funcție de ordinea de administrare și de tipul blocantului neuromuscular utilizat.
- Suxametoniu administrat după utilizarea bromurii de rocuroniu poate produce o atenuare sau o potențare a efectului de bloc neuromuscular.

Efectul bromurii de rocuroniu asupra altor medicamente

- Asocierea bromurii de rocuroniu cu lidocaină poate determina o instalare mai rapidă a acțiunii lidocainei.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii specifice de interacțiune. La copii și adolescenți trebuie luate în considerare interacțiunile menționate mai sus pentru adulți și atenționările speciale și precauțiile privind utilizarea acestor medicamente (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Nu există disponibile date clinice cu privire la efectul bromurii de rocuroniu asupra fertilității.

Sarcină

Nu sunt disponibile date clinice cu privire la expunerea la bromură de rocuroniu în timpul sarcinii. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale.

Sunt necesare măsuri de precauție atunci când se recomandă utilizarea bromurii de rocuroniu la gravide.

Operație cezariană

La pacientele supuse unei operații cezariene, bromura de rocuroniu poate fi utilizată în cadrul secvenței rapide de inducere a anesteziei, cu condiția ca eventualele dificultăți de intubare să fie anticipate și să fie administrată o doză suficientă de anestezic sau după ce a fost facilitată intubația, prin administrarea de suxametoniu. Utilizarea unei doze de 0,6 mg de bromură de rocuroniu/kg s-a dovedit a fi sigură la gravidele la care se efectuează o operație cezariană. Bromura de rocuroniu nu modifică scorul Apgar, tonusul muscular fetal și nici adaptarea cardiorespiratorie. Prin recoltarea de sânge din cordonul ombilical, s-a demonstrat că traversarea barierei placentare de către bromura de rocuroniu este limitată, iar aceasta nu duce la apariția de reacții adverse evidente clinic la nou-născut.

Nota 1: dozele de 1,0 mg/kg au fost investigate în timpul fazei de inducție rapidă a anesteziei, dar nu și în cazul operațiilor cezariene. Astfel, la această grupă specială de pacienți este recomandată numai doza de 0,6 mg/kg.

Nota 2: la gravidele cărora li s-au administrat săruri de magneziu pentru toxemia gravidică, revenirea din blocul neuromuscular indus de medicamentele blocante neuromusculare poate fi încetinită sau necorespunzătoare, deoarece sărurile de magneziu potențează blocul neuromuscular. Ca urmare, la aceste paciente doza de bromură de rocuroniu trebuie redusă și stabilită treptat, în funcție de evoluția răspunsului la stimulare.

Alăptarea

Nu se știe dacă bromura de rocuroniu este excretată în laptele matern uman. Studii la animale au evidențiat cantități neglijabile de bromură de rocuroniu în laptele matern.

Bromura de rocuroniu va fi administrată femeilor care alăptează doar atunci când medicul specialist apreciază că beneficiile terapeutice depășesc riscurile. Se recomandă să se întrerupă următoarea alăptare pe perioada reprezentată de cinci ori timpul de înjumătățire prin eliminare pentru bromura de rocuroniu, adică timp de aproximativ 6 ore.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Deoarece bromura de rocuroniu este utilizată pentru anestezia generală, trebuie luate măsurile de precauție uzuale după o anestezie generală, pentru pacienții din ambulatoriu.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse care apar cel mai frecvent includ durere/reacție la locul administrării, modificări ale funcțiilor vitale și bloc neuromuscular prelungit. Reacțiile adverse grave cel mai frecvent raportate în timpul supravegherii după punerea pe piață sunt „reacții anafilactice și anafilactoide” și simptomele asociate. Vezi, de asemenea, explicațiile din tabelul următor.

MedDRA Aparate, sisteme și organe	Termen preferat ¹ MedDRA		
	Mai puțin frecvente/rare ² (<1/100 și ≥1/10 000)	Foarte rare ² (<1/10 000)	Cu frecvență necunoscută ² (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate Reacție anafilactică Reacție anafilactoidă Șoc anafilactic Șoc anafilactoid	
Tulburări ale sistemului nervos		Paralizie flască	
Tulburări cardiace	Tahicardie		Sindrom Kounis
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	Colaps circulator și șoc Eritem facial tranzitoriu	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Bronhospasm	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Angioedem Urticarie Erupții cutanate tranzitorii Erupții eritematoase tranzitorii	

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Slăbiciune musculară	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Ineficacitate a medicamentului Efectul medicamentului/răspuns terapeutic scăzut Efectul medicamentului/răspuns terapeutic crescut Durere la locul de administrare Reacție la locul de administrare	Edem facial	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Bloc neuromuscular prelungit Recuperare întârziată după anestezie	Complicații ale anesteziei la nivelul căilor respiratorii	

¹ Frecvențele sunt estimări derivate din raportările din supravegherea după punerea pe piață și din date din literatura generală.

² Datele din raportările din supravegherea după punerea pe piață nu pot da o incidență exactă. Ca urmare, frecvența raportărilor a fost împărțită în 2 categorii și nu în 5.

Reacțiile adverse specifice clasei de medicamente

Reacții anafilactice

Deși foarte rare, au fost raportate reacții anafilactice severe la administrarea de medicamente blocante neuromusculare, incluzând bromura de rocuroni. Reacțiile anafilactice/anafilactice includ simptome precum: bronhospasm, tulburări cardiovasculare (de exemplu, hipotensiune arterială, tahicardie și colaps circulator/șoc) și tulburări cutanate (de exemplu, angioedem, urticarie). Aceste reacții au dus, în unele cazuri, la deces. Din cauza posibilei severități a acestor reacții adverse, trebuie avut întotdeauna în vedere faptul că ele pot să apară și să se ia toate măsurile de precauție necesare (vezi și pct. 4.4).

Eliberarea de histamină și reacțiile histaminergice

Deoarece se cunoaște faptul că blocantele neuromusculare pot induce eliberarea de histamină, atât la nivel local, la locul aplicării injecției, cât și sistemic, atunci când se administrează aceste medicamente trebuie avută în vedere posibila apariție a pruritului și a reacțiilor eritematoase la locul administrării și/sau a reacțiilor histaminergice (anafilactice) sistemice (vezi și paragraful „Reacții anafilactice” de mai sus).

În studiile clinice, după administrarea rapidă a unei doze de 0,3 – 0,9 mg de bromură de rocuroni/kg în bolus, s-a observat o creștere ușoară a concentrației plasmatice a histaminei.

Bloc neuromuscular prelungit

Cea mai frecventă reacție adversă a clasei blocantelor neuromusculare non-depolarizante constă în prelungirea acțiunii farmacologice peste perioada de timp necesară. Aceasta poate să varieze de la o slăbiciune a musculaturii scheletice până la o paralizie profundă și prelungită a acesteia, care poate avea ca rezultat insuficiență respiratorie sau apnee.

Reacții la nivelul locului de administrare

În timpul fazei de inducție rapidă a anesteziei au fost raportate dureri la nivelul locului de administrare, mai ales în cazul în care pacientul nu și-a pierdut complet conștiința și mai ales atunci când s-a utilizat propofol pentru inducerea anesteziei. În studiile clinice, durerea la nivelul locului de administrare a fost

observată la 16% dintre pacienți în timpul fazei de inducție rapidă a anesteziei cu propofol și la mai puțin de 0,5% dintre pacienți în timpul fazei de inducție rapidă a anesteziei cu fentanil și tiopental.

Copii și adolescenți

O meta-analiză a 11 studii clinice efectuate la copii și adolescenți (n=704) cu bromură de rocuroniu (doze de până la 1 mg/kg) a arătat că tahicardia a fost identificată ca reacție adversă cu o frecvență de 1,4%.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În eventualitatea unui supradozaj și a blocului neuromuscular prelungit, pacientul trebuie să fie în continuare ventilat mecanic și sedat. În această situație, există două opțiuni pentru reversia blocajului neuromuscular: (1) La adulți, se poate utiliza sugammadex pentru reversia blocului neuromuscular intens (total) și a celui de profunzime. Doza de sugammadex administrată depinde de nivelul de intensitate a blocului neuromuscular.

(2) După începerea recuperării spontane, trebuie administrat, în doze adecvate, un inhibitor de acetilcolinesterază (de exemplu, neostigmină, edrofoniu, piridostigmină) sau sugammadex. Această administrare este determinată de datele furnizate de monitorizarea instrumentală a curarizării, în special de prezența a 4 răspunsuri clare la nivelul mușchiiului aductor al policelui, după o stimulare la un grup de patru stimulări. Atunci când prin administrarea inhibitorului de acetilcolinesterază nu se reușește îndepărtarea efectelor blocante neuromusculare ale bromurii de rocuroniu, trebuie menținută ventilația asistată până la restabilirea respirației spontane. Administrarea de doze repetate de inhibitori de acetilcolinesterază poate fi periculoasă.

În studiile la animale, în cadrul cărora s-au administrat doze cumulate de până la 750 x DE₉₀ (135 mg de bromură de rocuroniu/kg), nu s-a observat deprimare severă a funcției cardiovasculare, care poate evolua până la stop cardiac.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: relaxante musculare, miorelaxante periferice, alți compuși cuaternari de amoniu, codul ATC: M03AC09.

Mecanism de acțiune

Rocuronium Aguetant (bromura de rocuroniu) este un blocant neuromuscular non-depolarizant cu un timp scurt de instalare. Acesta deține toate caracteristicile farmacologice specifice ale acestei clase de medicamente (curarizante). Acționează prin competiție, la nivelul receptorilor colinergici nicotinici de la nivelul plăcii motorii. Această acțiune este antagonizată de inhibitori acetilcolinesterazici, cum sunt: neostigmina, edrofoniu și piridostigmina.

Proprietăți farmacodinamice

În cursul unei anestezii intravenoase DE₉₀ (doza necesară pentru a produce deprimarea cu 90% a răspunsului la stimulare, măsurat prin contracția policelui ca urmare a stimulării nervului ulnar) este de aproximativ 0,3 mg de bromură de rocuroniu/kg. DE₉₅ la nou-născuți și sugari este mai mică decât la adulți și copii (0,25, 0,35, respectiv 0,40 mg/kg).

Durata acțiunii clinice (timpul necesar pentru a obține o revenire la 25% din mărimea secusei inițiale) după administrarea unei doze de 0,6 mg de bromură de rocuroniu/kg este de 30-40 de minute. Durata totală de acțiune (timpul necesar pentru a obține o recuperare spontană de 90% din înălțimea secusei inițiale) este de 50 de minute.

Timpul mediu pentru ca recuperarea spontană să ajungă de la 25 la 75% din înălțimea secusei inițiale (indice de revenire), după administrarea în bolus a unei doze de 0,6 mg de bromură de rocuroniu/kg, este de 14 minute. La doze mai mici, de 0,3 – 0,45 mg de bromură de rocuroniu/kg (1 – 1,5 × DE₉₀), instalarea acțiunii este mai lentă și durata acțiunii este mai scurtă. La doze mari de 2 mg/kg, durata acțiunii este de 110 minute.

Intubația din timpul anesteziei de rutină

La aproape toți pacienții, administrarea intravenoasă a unei doze de 0,6 mg de bromură de rocuroniu/kg (2 x DE₉₀ sub anestezie administrată intravenos) permite obținerea condițiilor pentru o intubare traheală corectă în 60 de secunde, la 80% din cazuri, condițiile de intubare fiind considerate excelente. La această doză, se obține în 2 minute o paralizie musculară generalizată, care permite orice tip de intervenție chirurgicală. După administrarea unei doze de 0,45 mg de bromură de rocuroniu/kg, condițiile acceptabile de intubare sunt îndeplinite în 90 de secunde.

Faza de inducție rapidă

În cursul fazei de inducție rapidă a anesteziei cu propofol, fentanil/tiopental se realizează condiții satisfăcătoare de intubație în 60 de secunde la 93%, respectiv 96% dintre pacienți, când se administrează o doză de 1 mg de bromură de rocuroniu/kg.

În cadrul acestor grupe, la 70% din cazuri, condițiile de intubare sunt apreciate ca excelente.

Durata de acțiune clinică pentru această doză este de o oră, moment în care se poate efectua revenirea din blocul neuromuscular în condiții de siguranță. După administrarea unei doze de 0,6 mg de bromură de rocuroniu/kg, se obțin condiții corespunzătoare de intubație în decurs de 60 de secunde la 81%, respectiv 75% dintre pacienții la care se aplică o fază de inducție rapidă a anesteziei cu propofol, respectiv cu fentanil/tiopental.

Copii și adolescenți

În medie, timpul de instalare al efectului la sugari, copiii mici și copii la o doză de intubare de 0,6 mg/kg este ușor mai redus decât la adulți. O comparație efectuată în cadrul grupelor de vârstă pediatrică a arătat că timpul mediu de debut al acțiunii la nou-născuți și la adolescenți (1 minut) este ceva mai lung decât cel înregistrat la sugari, copiii mici și copii mai mari (0,4 minute, respectiv 0,6 și 0,8 minute).

Durata de acțiune și timpul de recuperare sunt, în mod normal, mai mici la copii, comparativ cu sugarii și adulții. O comparație efectuată în cadrul grupelor de vârste pediatrică a demonstrat că timpul mediu scurs până la apariția T₃ a fost prelungit la nou-născuți și sugari (56,7, respectiv 60,7 minute), comparativ cu copiii mici, copiii și adolescenți (45,4, respectiv 37,6 și 42,9 minute)

Timpul mediu (AS) de instalare și durata clinică de acțiune după doză* inițială de intubare cu 0,6 mg de bromură de rocuroniu/kg în timpul anesteziei cu sevofluran/oxid de azot și izofluran/oxid de azot (de întreținere) (copii și adolescenți).

	Timpul până la blocul maxim ** (min)	Timpul până la reparația T ₃ ** (min)
Nou-născuți (0 – 27 de zile) n=10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
Sugari (28 de zile – 2 luni) n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52)

Sugari (3 – 23 de luni) n=28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n=27
Copii (2 – 11 ani) n=34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
Adolescenți (12 – 17 ani) n=31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n=30

* Doza de rocuroniu administrată în decurs de 5 secunde

** Calculat de la sfârșitul administrării dozei de rocuroniu de intubare

Pacienți vârstnici și pacienți cu boli hepatice și/sau ale căilor biliare și/sau insuficiență renală

La vârstnici și la pacienții cu insuficiență hepatică și/sau renală, durata de acțiune a dozei de întreținere de 0,15 mg de bromură de rocuroniu/kg poate fi puțin crescută când este asociată cu enfluran sau izofluran (aproximativ 20 de minute), comparativ cu ceilalți pacienți fără probleme funcționale ale organelor excretoare, prin anestezie administrată intravenos (aproximativ 13 minute) (vezi pct. 4.2). Nu au fost evidențiate efecte cumulative (creșterea progresivă a duratei de acțiune) la administrarea repetată a dozelor de întreținere recomandate.

Terapie intensivă

În cazul perfuziei continue pe termen lung, la pacienți aflați în terapie intensivă, timpul de revenire a raportului grupului de patru stimulări la 0,7 depinde de nivelul blocului la sfârșitul administrării perfuziei. După o perfuzie continuă cu durata de 20 de ore sau mai mult, (intervalul) de timp mediu dintre revenirea T₂ la raportul grupului de patru stimulări și revenirea raportului grupului de patru stimulări la valoarea de 0,7 este de aproximativ 1,5 (1 – 5) ore la pacienții fără insuficiență multiorganică și de 4 (1 – 25) ore la pacienții cu insuficiență multiorganică.

Chirurgie cardiovasculară

La pacienții la care urmează să se efectueze o intervenție chirurgicală la nivelul aparatului cardiovascular, modificările cardiovasculare cel mai frecvent observate în timpul instalării blocului maximal, după administrarea a 0,6-0,9 mg de bromură de rocuroniu/kg sunt reprezentate de o creștere ușoară a frecvenței cardiace, clinic nesemnificativă, de până la 9% și o creștere medie a tensiunii arteriale cu maximum 16% față de valorile de referință.

Antagonizarea efectului relaxantului muscular

Acțiunea bromurii de rocuroniu poate fi antagonizată fie de către sugammadex, fie de către inhibitorii de acetilcolinesterază (neostigmina, piridostigmina sau edrofoniu).

Sugammadex poate fi administrat pentru reversia de rutină (la 1 – 2 numărători post-tetanice până la reparația T₂) sau pentru reversia imediată (la 3 minute după administrarea bromurii de rocuroniu). Inhibitorii de acetilcolinesterază pot fi administrați la reparația T₂ sau la primele semne clinice de recuperare.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea intravenoasă în bolus a unei doze unice de bromură de rocuroniu, concentrația plasmatică parcurge trei faze exponențiale. La adulți, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 73 (66 – 80) de minute (interval de încredere de 95%), volumul (aparent) de distribuție la starea de echilibru este de 203 (193 – 214) ml/kg, iar clearance-ul plasmatic este de 3,7 (3,5 – 3,9) ml/kg/min.

Bromura de rocuroniu este excretată prin urină și bilă. Excreția prin urină este de aproximativ 40% în 12 – 24 de ore. După administrarea unei doze de bromură de rocuroniu marcate radioactiv, excreția izotopului radioactiv este în medie de 47% prin urină și de 43% prin materiile fecale, după 9 zile. Aproximativ 50% este recuperat sub formă de rocuroniu nemodificat.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica bromurii de rocuroniu la copii și adolescenți (n=146) cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani inclusiv, a fost evaluată folosind o analiză populațională a seturilor de date farmacocinetice comasate din două studii clinice în cadrul cărora anestezia a fost efectuată cu sevofluran și întreținută cu izofluran/oxid de azot. Toți parametrii farmacocinetici au fost descoperiți a fi liniar proporționali cu greutatea corporală, fapt demonstrat printr-un clearance similar (l/oră/kg). Volumul de distribuție (l/kg) și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare (ore) scad cu vârsta (ani). Parametrii farmacocinetici la grupele pediatrice tipice, în cadrul fiecărei grupe de vârstă, sunt prezentați mai jos:

Parametrii farmacocinetici (FC) estimați (medii[SD]) ai bromurii de rocuroniu la copii și adolescenți tipici în timpul anesteziei cu sevofluran și oxid de azot (inducție) și izofluran/oxid de azot (anestezie de întreținere)

Parametri FC	Vârsta pacienților				
	Nou-născuți la termen (0 – 27 de zile)	Sugari (28 de zile – 2 luni)	Copii mici (3 – 23 de luni)	Copii (2 – 11 ani)	Adolescenți (12 – 17 ani)
Cl (l/kg/oră)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Volumul de distribuție (l/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
$t_{1/2\beta}$ (oră)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

Vârstnici, pacienți cu boli hepatice și/sau ale căilor biliare și/sau insuficiență renală

În studiile controlate, clearance-ul plasmatic la pacienții vârstnici și la pacienții cu disfuncție renală a fost redus; cu toate acestea, în majoritatea studiilor, nu a fost atins un nivel de semnificație statistică. La pacienții cu boală hepatică, timpul de înjumătățire plasmatică mediu prin eliminare este prelungit cu 30 de minute, iar clearance-ul plasmatic mediu este redus cu 1 ml/kg/ min (vezi pct. 4.2).

Terapie intensivă

Când se administrează în perfuzie continuă, pentru a facilita ventilația mecanică, timp de 20 de ore sau mai mult, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare și volumul mediu (aparent) de distribuție la starea de echilibru sunt crescute. În studiile clinice s-a demonstrat o variabilitate mare între pacienți, în funcție de natura și gradul de severitate a insuficienței (multi)organice și de starea pacientului. La pacienții cu insuficiență multiorganică, media timpului de înjumătățire prin eliminare este de 21,5 (±3,3) ore, volumul (aparent) de distribuție la echilibru este de 1,5 (± 0,8) l/kg și clearance-ul plasmatic de 2,1 (± 0,8) ml/kg/ min.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru utilizarea clinică.

Nu există practic niciun model la animale de laborator care să reproducă situațiile clinice deosebit de complexe ale pacientului din secția de terapie intensivă. Ca urmare, datele de siguranță pentru Rocuronium Aguettant utilizat pentru a facilita ventilația mecanică în secția de terapie intensivă se bazează, în principal, pe rezultatele obținute din studiile clinice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acetat de sodiu trihidrat (E 262),
Clorură de sodiu
Acid acetic glacial (pentru ajustarea pH-ului) (E 260),
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Bromura de rocuroniu este incompatibilă fizic cu soluții din următoarele medicamente: amfotericină, amoxicilină, azatioprină, cefazolină, cloxacilină, dexametazonă, diazepam, enoximonă, eritromicină, famotidină, furosemid, succinat sodic de hidrocortizon, insulină, metohexital, metilprednisolon, succinat sodic de prednisolon, tiopental, trimetoprim și vancomicină.
Bromura de rocuroniu nu este compatibilă nici cu intralipid.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni.

Medicamentul trebuie utilizat imediat după deschidere.

Medicamentul poate fi păstrat la temperaturi de până la 30 °C, timp de maximum 12 săptămâni. În toate cazurile, odată ce a fost scos din frigider, medicamentul trebuie eliminat după 12 săptămâni. Medicamentul nu trebuie introdus înapoi în frigider după ce a fost ținut afară. Perioada de depozitare nu trebuie să depășească termenul de valabilitate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 C – 8 C). A nu se congela.
Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

5 ml de soluție injectabilă într-o seringă preumplută (polipropilenă), cu piston cu vârf din cauciuc (clorobutil), fără ac, cu o etichetă transparentă autoadezivă gradată (sub - gradații de 0,2 ml de la 0 până la 5 ml). Vârful seringii este protejat de un capac (polipropilenă).
Seringa preumplută este ambalată individual într-un blister transparent.
Disponibil în cutii de carton a câte 10 seringi preumplute.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de utilizare:

Pregătiți seringă cu atenție, astfel:

Seringa preumplută este destinată exclusiv unei singure administrări. După utilizare, eliminați seringă. A nu se reutiliza.

Conținutul unui blister nedeschis și nedeteriorat este steril, iar blisterul nu trebuie deschis până în momentul în care seringă nu este gata de utilizare.

Înainte de administrare, medicamentul trebuie inspectat vizual pentru detectarea particulelor și a decolorării. Trebuie utilizată doar o soluție limpede, incoloră până la galben-marونیu pal, fără particule sau precipitate.

Medicamentul nu trebuie utilizat dacă sigiliul de siguranță de pe seringă este rupt.

Nu utilizați acest medicament dacă observați semne vizibile de deteriorare.

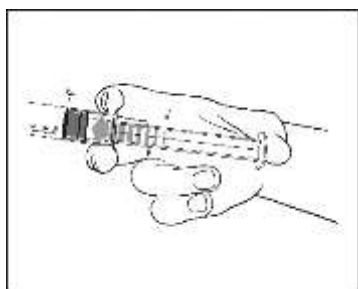
Suprafața exterioră a seringii este sterilă până la deschiderea blisterului. Blisterul nu trebuie să fie deschis până la utilizare.

Atunci când este manevrat folosind o metodă aseptică, acest medicament poate fi așezat pe o suprafață sterilă după ce a fost scos din blister.

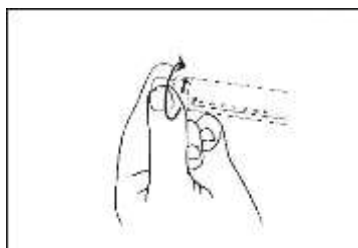
Volumul care urmează a fi administrat trebuie calculat în funcție de doza adecvată.

Seringa preumplută nu este adecvată pentru administrarea corectă a medicamentului la copii cu vârsta sub 2 ani (vezi pct. 4.2).

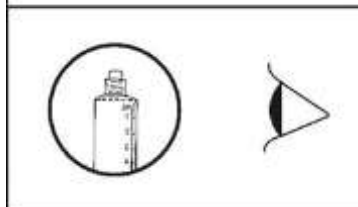
1) Scoateți din blister seringă preumplută sterilă.



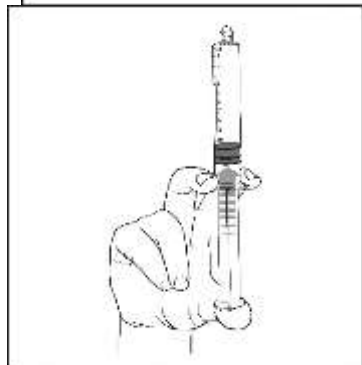
2) Împingeți pistonul pentru a elibera dopul. Este posibil ca procesul de sterilizare să fi provocat lipirea dopului de corpul seringii.



3) Răsuciți capacul pentru a rupe sigiliul. Nu atingeți conectorul luer expus pentru a evita contaminarea.



4) Verificați dacă vârful de etanșare a seringii a fost îndepărtat complet. În caz contrar, înlocuiți capacul și răsuciți din nou.



5) Scoateți aerul afară prin împingerea ușoară a pistonului.

6) Conectați seringă la dispozitivul de acces vascular, utilizați un sistem de blocare luer/luer. Împingeți ușor pistonul pentru a injecta volumul necesar. Administrați produsul medicamentului conform căii de administrare adecvate.

Seringa preumplută nu este adecvată pentru dispozitivele cu pompă pentru seringă. Seringa preumplută este un produs gata de administrare, conținutul acesteia nu trebuie diluat într-o pungă de perfuzie.

Este interzisă utilizarea oricărei seringi care a fost deteriorată sau a fost manevrată fără respectarea condițiilor de sterilitate.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Laboratoire Aguetant
1 rue Alexander Fleming
69007 Lyon
France

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15112/2023/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizării: August 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2023