

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rocuronium Kabi 10 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml soluție injectabilă/perfuzabilă conține bromură de rocuroniu 10 mg.

Fiecare flacon a 5 ml conține bromură de rocuroniu 50 mg.

Fiecare flacon a 10 ml conține bromură de rocuroniu 100 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare flacon a 5 ml conține sodiu 0,72 mmol (sau 16,7 mg).

Fiecare flacon a 10 ml conține sodiu 1,44 mmol (sau 33,4 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă

Soluție limpede, incoloră până la galben-marونیu pal

pH-ul soluției: 2,8 până la 3,2

Osmolalitate: 270-330 mOsmol/kg

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rocuronium Kabi este indicat la adulți și la copii și adolescenți (de la nou-născuți la termen până la adolescenți (de la 0 la < 18 ani)) ca adjuvant în anestezia generală, pentru a facilita intubația traheală în timpul secvenței de inducție a anesteziei de rutină și pentru a asigura relaxarea musculaturii scheletice, în timpul intervenției chirurgicale.

La adulți, Rocuronium Kabi este indicat, de asemenea, pentru a facilita intubația traheală în timpul inducției cu secvență rapidă și ca adjuvant în terapia intensivă (ATI) (de exemplu, pentru a facilita intubația traheală), în tratament de scurtă durată.

4.2 Doze și mod de administrare

Bromura de rocuroniu trebuie administrată doar de către personal medical cu experiență, familiarizat cu utilizarea medicamentelor blocante neuromusculare. Trebuie să fie disponibile, pentru utilizare imediată, aparatură și personal medical adecvate pentru intubația endotraheală și ventilația artificială.

Similar altor medicamente blocante neuromusculare, doza de bromură de rocuroniu trebuie individualizată pentru fiecare pacient. Pentru stabilirea dozei, trebuie să se țină cont de metoda de anestezie și durata prevăzută pentru intervenția chirurgicală, metoda de sedare și durata prevăzută pentru

ventilația mecanică, posibila interacțiune cu alte medicamente administrate concomitent, precum și starea pacientului. Este recomandată utilizarea unei tehnici de monitorizare neuromusculară adecvate, pentru evaluarea blocului neuromuscular și a trezirii din anestezie.

Anestezicele inhalatorii potențează efectele blocante neuromusculare ale bromurii de rocuroniu. Această potențare devine relevantă clinic în timpul anesteziei, atunci când anestezicele volatile ating o anumită concentrație tisulară. Consecutiv, este necesară ajustarea dozelor prin administrarea unor doze de întreținere mai mici, la intervale de timp mai mari sau utilizând viteze de perfuzare mai mici pentru bromura de rocuroniu, în timpul procedurilor de lungă durată (peste o oră), efectuate sub anestezie inhalatorie (vezi pct. 4.5).

La pacienții adulți, următoarele recomandări pentru dozare pot servi ca și ghid general pentru intubația traheală și relaxarea musculară în intervenții chirurgicale de scurtă și lungă durată, precum și pentru utilizarea în terapie intensivă.

Intervenții chirurgicale

Intubație traheală:

Doza standard pentru intubație traheală în timpul unei anestezii de rutină este de 0,6 mg bromură de rocuroniu/kg corp, aceasta asigurând condiții corespunzătoare de intubație în aproximativ 60 de secunde, la majoritatea pacienților. Pentru a facilita condițiile de intubație traheală în timpul inducerii anesteziei în secvență rapidă, se recomandă o doză de 1,0 mg bromură de rocuroniu/kg corp, care asigură, de asemenea, condiții corespunzătoare de intubație în aproximativ 60 de secunde, la majoritatea pacienților. Dacă se utilizează o doză de 0,6 mg bromură de rocuroniu/kg corp pentru inducerea anesteziei în secvență rapidă, se recomandă intubarea pacientului după 90 de secunde de la administrarea bromurii de rocuroniu.

Doze mari

În cazul în care există motive pentru alegerea unor doze mai mari la anumiți pacienți individuali, nu există nicio indicație provenită din studiile clinice care să arate că utilizarea unor doze inițiale de până la 2 mg bromură de rocuroniu/kg este asociată cu creșterea frecvenței sau a severității efectelor cardiovasculare. Utilizarea acestor doze mărite de bromură de rocuroniu duce la scăderea timpului de instalare și la creșterea duratei de acțiune (vezi pct. 5.1).

Doză de întreținere:

Doza de întreținere recomandată este de 0,15 mg bromură de rocuroniu/kg corp. În cazul anesteziei inhalatorii de lungă durată, doza trebuie redusă la 0,075-0,1 mg bromură de rocuroniu/kg corp. Este preferabil ca dozele de întreținere să se administreze atunci când amplitudinea răspunsului muscular la stimularea unică a revenit la 25% din amplitudinea răspunsului la stimularea unică de control sau când sunt prezente 2-3 răspunsuri pentru o serie de patru stimulări (SPS).

Perfuzie continuă:

Dacă bromura de rocuroniu este administrată în perfuzie continuă, se recomandă administrarea unei doze de încărcare de 0,6 mg bromură de rocuroniu/kg corp și, când blocul neuromuscular începe să se reducă, să se înceapă administrarea în perfuzie. Viteza de perfuzare trebuie ajustată astfel încât să se mențină o amplitudine a răspunsului muscular la stimularea unică de 10% din răspunsul la stimularea unică de control sau să se mențină 1-2 răspunsuri pentru o serie de patru stimulări.

La pacienții adulți aflați sub anestezie intravenoasă, viteza de perfuzare necesară pentru menținerea blocului neuromuscular la acest nivel variază între 0,3-0,6 mg/kg și oră. Sub anestezie inhalatorie, viteza de perfuzare variază între 0,3-0,4 mg/kg și oră.

Deoarece viteza de perfuzare variază în funcție de pacient și de metoda de anestezie utilizată, este necesară monitorizarea continuă a blocului neuromuscular.

Doze utilizate la femei gravide:

La paciente supuse intervenției prin cezariană, se recomandă utilizarea doar a dozei de 0,6 mg bromură de rocuroniu/kg corp, deoarece doza de 1,0 mg/kg nu a fost investigată la acest grup de paciente.

Reversia blocului neuromuscular indus de medicamente blocante neuromusculare poate fi inhibată sau nesatisfăcătoare la pacienți care au primit săruri de magneziu pentru toxemia gravidică, deoarece sărurile de magneziu potențează blocul neuromuscular. Prin urmare, la aceste pacienți, doza de rocuroniu trebuie redusă și ajustată în funcție de răspunsul muscular la stimularea unică. Pentru informații suplimentare, vezi, de asemenea, pct 4.6.

Copii și adolescenți:

La nou-născuți (0-27 zile), sugari (28 zile până la 2 luni), copii mici (3 luni până la 23 luni), copii (2-11 ani) și adolescenți (12 până la 17 ani), doza recomandată pentru intubație în timpul anesteziei de rutină și doza de întreținere sunt similare cu cele recomandate la adulți. Totuși, durata de acțiune a unei doze unice pentru intubare va fi mai lungă la nou-născuți și sugari decât la copii (vezi pct. 5.1). În pediatrie, vitezele de perfuzare pentru perfuzia continuă sunt aceleași ca la adulți, cu excepția copiilor (2-11 ani). Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani, pot fi necesare viteze de perfuzare mai mari.

Prin urmare, la copii (2-11 ani) se recomandă aceleași viteze de perfuzare inițiale ca pentru adulți și acestea trebuie ajustate astfel încât, în timpul procedurii, să se mențină amplitudinea răspunsului muscular la stimulare unică la 10% din cea a stimulării unice de control sau să se mențină 1-2 răspunsuri la o serie de patru stimulări.

Experiența cu bromura de rocuroniu în inducția cu secvență rapidă la copii și adolescenți este limitată. Prin urmare, bromura de rocuroniu nu este recomandată pentru a facilita condițiile de intubație traheală în timpul inducerii anesteziei în secvență rapidă, la copii și adolescenți.

Doze utilizate la vârstnici și la pacienți cu afecțiuni hepatice și/sau ale căilor biliare și/sau cu insuficiență renală:

Doza standard pentru intubație la vârstnici și la pacienți cu afecțiuni hepatice și/sau ale căilor biliare și/sau cu insuficiență renală în timpul anesteziei de rutină este de 0,6 mg bromură de rocuroniu/kg corp. Pentru inducerea anesteziei în secvență rapidă la pacienți la care se așteaptă o acțiune prelungită, trebuie avută în vedere o doză de 0,6 mg/kg corp, deși condițiile corespunzătoare pentru intubația traheală nu pot fi obținute la 90 de secunde după administrarea bromurii de rocuroniu. Independent de tehnica de anestezie utilizată, doza de întreținere recomandată pentru acești pacienți este de 0,075-0,1 mg bromură de rocuroniu/kg corp și viteza de perfuzare este de 0,3-0,4 mg/kg și oră (vezi Perfuzie continuă) (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

Doze utilizate la pacienți supraponderali și obezi:

În cazul utilizării la pacienți supraponderali sau obezi (definiți ca pacienți cu o greutate corporală cu 30% sau mai mult peste greutatea ideală), dozele trebuie reduse având în vedere greutatea corporală ideală.

Proceduri de terapie intensivă

Intubație traheală

Pentru intubație traheală, se utilizează dozele descrise anterior pentru intervențiile chirurgicale.

Mod de administrare

Bromura de rocuroniu se administrează intravenos (i.v.), fie injectată în bolus, fie în perfuzie continuă (pentru informații suplimentare, vezi, de asemenea, pct. 6.6).

Acest medicament este pentru o singură administrare.

4.3 Contraindicații

Bromura de rocuroniu este contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate la bromura de rocuroniu sau la ionul bromură sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Întrucât bromura de rocuroniu determină paralizia musculaturii respiratorii, se va asigura ventilația asistată la pacienții tratați cu acest medicament, până la restabilirea respirației spontane eficiente.

Similar tuturor medicamentelor blocante neuromusculare, este importantă anticiparea dificultăților de intubație, mai ales când aceste medicamente sunt utilizate în cadrul unei tehnici de inducere a anesteziei cu secvență rapidă.

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.

Similar altor medicamente blocante neuromusculare, s-a raportat fenomenul de bloc neuromuscular rezidual pentru rocuroniu. Pentru a preveni complicațiile determinate de blocul neuromuscular rezidual, se recomandă extubarea pacientului numai după o suficientă remitere a blocului neuromuscular. Pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 de ani sau peste) pot prezenta un risc crescut de bloc neuromuscular rezidual. Trebuie luați în considerare și alți factori care pot determina curarizare reziduală după extubație, în faza post-operatorie (cum sunt, interacțiunile medicamentoase sau starea pacientului). Dacă nu este utilizat ca o componentă a practicii clinice standardizate, trebuie avută în vedere utilizarea unui medicament pentru trezire (cum ar fi sugammadex sau inhibitori ai acetilcolinesterazei), în special în cazurile în care probabilitatea de apariție a fenomenului de curarizare reziduală este mai mare.

Înainte de a părăsi sala de operație după anestezie, medicul trebuie să se asigure că pacientul respiră spontan, profund și regulat.

Au fost raportate rate crescute de sensibilitate încrucișată între medicamentele blocante neuromusculare. De aceea, atunci când este posibil, înaintea administrării Rocuronium Kabi trebuie exclusă hipersensibilitatea la alte medicamente blocante neuromusculare. La pacienții sensibili, Rocuronium Kabi trebuie utilizat doar atunci când este absolut necesar. Pacienții care au suferit o reacție de hipersensibilitate în timpul anesteziei generale, trebuie testați ulterior pentru hipersensibilitate la alte blocante neuromusculare.

Doze mai mari de 0,9 mg bromură de rocuroniu/kg corp pot determina creșterea frecvenței cardiace; acest efect poate contracara bradicardia determinată de alte medicamente anestezice sau prin stimulare vagală.

În general, s-a observat paralizie și/sau slăbiciune musculară prelungită, după utilizarea de lungă durată a medicamentelor blocante neuromusculare în unitățile de terapie intensivă. Pentru a preveni o posibilă prelungire a blocului neuromuscular și/sau supradozajul, se recomandă cu insistență monitorizarea transmisiei neuromusculare pe întreaga perioadă de utilizare a medicamentelor blocante neuromusculare. În plus, pacientului trebuie să i se administreze medicamente analgezice și sedative adecvate. Mai mult, medicamentele blocante neuromusculare trebuie dozate în funcție de efectul individual al pacientului. Administrarea trebuie efectuată de medici cu experiență, familiarizați cu efectele acestor medicamente și cu tehnicile corespunzătoare de monitorizare neuromusculară sau sub îndrumarea unor astfel de medici.

Deoarece bromura de rocuroniu este întotdeauna utilizată împreună cu alte medicamente și ținând cont de riscul de hipertermie malignă din timpul anesteziei, chiar în absența unor factori declanșatori cunoscuți, medicii trebuie să fie conștienți de simptomele precoce, diagnosticul de confirmare și tratamentul hipertermiei maligne, înainte de începerea anesteziei. Studiile la animale au arătat că bromura de rocuroniu nu este un factor declanșator al hipertermiei maligne. Au fost observate cazuri rare de hipertermie malignă asociată utilizării de bromură de rocuroniu în timpul monitorizării de după punerea pe piață; cu toate acestea, asocierea cauzală nu a fost demonstrată.

S-a raportat în mod regulat miopatie după administrarea pe termen lung în terapia intensivă a altor blocante neuromusculare antidepolarizante, în asociere cu tratamentul cu corticosteroizi. Prin urmare, în cazul pacienților cărora li se administrează atât medicamente blocante neuromusculare, cât și corticosteroizi, perioada de administrare a medicamentului blocant neuromuscular trebuie redusă cât se poate de mult.

Rocuroniu trebuie administrat numai după revenirea completă din blocul neuromuscular determinat de suxametoniu.

Următoarele afecțiuni pot influența farmacocinetica și/sau farmacodinamia bromurii de rocuroniu:

Afecțiuni hepatice și/sau ale căilor biliare și insuficiență renală

Bromura de rocuroniu se excretă în urină și bilă. De aceea, trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu afecțiuni hepatice și/sau biliare semnificative clinic și/sau insuficiență renală. La aceste grupe de pacienți, s-a observat prelungirea efectului la doze de 0,6 mg bromură de rocuroniu/kg corp.

Timp de persistență în circulație prelungit

Afecțiunile asociate cu un timp de persistență în circulație prelungit, cum sunt afecțiunile cardiovasculare, vârsta înaintată și stările edematoase, care determină un volum de distribuție crescut, pot contribui la întârzierea instalării acțiunii medicamentului. Durata de acțiune poate fi, de asemenea, prelungită, ca urmare a reducerii clearance-ului plasmatic.

Afecțiuni neuromusculare

Similar altor medicamente blocante neuromusculare, bromura de rocuroniu trebuie utilizată cu precauție deosebită la pacienții care au boală neuromusculară sau după poliomielită, deoarece răspunsul la medicamentele blocante neuromusculare poate fi considerabil alterat în aceste cazuri. Mărimea și tipul acestei alterări poate varia foarte mult. La pacienții cu miastenia gravis sau cu sindrom miastenic (Eaton-Lambert), doze mici de bromură de rocuroniu pot avea efecte marcate și doza de bromură de rocuroniu trebuie ajustată în funcție de răspuns.

Hipotermie

În cursul intervențiilor chirurgicale efectuate în condiții de hipotermie, efectul blocant neuromuscular al bromurii de rocuroniu este crescut și acțiunea este prelungită.

Obezitate

Similar altor medicamente blocante neuromusculare, administrarea bromurii de rocuroniu la pacienți obezi poate determina o acțiune prelungită și o întârziere a trezirii spontane din anestezie, dacă dozele administrate sunt calculate în funcție de greutatea corporală reală.

Arsuri

Este cunoscut faptul că pacienții cu arsuri dezvoltă rezistență la medicamentele blocante neuromusculare antidepolarizante. Se recomandă ajustarea dozelor în funcție de răspuns.

Afecțiuni care pot potența efectele bromurii de rocuroniu

Hipokaliemie (de exemplu, după vărsături severe, diaree sau tratament cu diuretice), hipermagneziemie, hipocalcemie (după transfuzii masive), hipoproteinemie, deshidratare, acidoză, hipercapnie și cașexie.

Prin urmare, dezechilibrele electrolitice severe, modificarea pH-ului sanguin sau deshidratarea trebuie corectate, când este posibil.

Excipienți cu acțiune/efect cunoscut:

Acest medicament conține 3,3 mg sodiu pe ml, echivalent cu 0,17% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

S-a observat că următoarele medicamente influențează mărimea și/sau durata efectului medicamentelor blocante neuromusculare antidepolarizante:

Efectele altor medicamente asupra bromurii de rocuroniu

Efect crescut:

- Anestezicele halogenate volatile potențează blocul neuromuscular indus de bromura de rocuroniu. Efectul devine vizibil numai la dozele de întreținere (vezi pct. 4.2). Reversia blocului neuromuscular cu inhibitori ai acetilcolinesterazei poate fi, de asemenea, inhibată.
- După intubarea cu suxametoniu (vezi pct. 4.4).
- Doze mari de: tiopental, metohexital, ketamină, fentanil, gama-hidroxitiriat, etomidat și propofol.
- Alte medicamente blocante neuromusculare antidepolarizante.
- Administrarea anterioară a suxametonului (vezi pct. 4.4).
- Administrarea concomitentă, de lungă durată, a corticosteroizilor și a bromurii de rocuroniu în unitățile de terapie intensivă poate determina o prelungire a blocului neuromuscular sau miopatie (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Alte medicamente:

- antibiotice: aminoglicozide, lincosamide (de exemplu, lincomicină și clindamicină), antibiotice polipeptidice, antibiotice acilaminopeniciline, tetraciclone, doze mari de metronidazol.
- diuretice, tiamină, medicamente inhibitoare ale MAO, chinidină și izomerul său - chinină, protamină, blocante adrenergice.
- săruri de magneziu, medicamente blocante ale canalelor de calciu, săruri de litiu, anestezice locale (lidocaină administrată intravenos, bupivacaină administrată epidural) și administrarea acută a fenitoinii sau a medicamentelor β -blocante.

S-a raportat recurarizare după administrarea post-operatorie a: antibioticelor aminoglicozidice, lincosamidice, polipeptidice și a acilaminopenicilinelor, chinidinei, chininei și sărurilor de magneziu (vezi pct. 4.4).

Efect redus:

- Neostigmină, edrofoniu, piridostigmină, derivați ai aminopiridinei.
- Administrare anterioară cronică de corticosteroizi, fenitoină sau carbamazepină.
- Noradrenalină, azatioprină (numai efect tranzitoriu și limitat), teofilină, clorură de calciu, clorură de potasiu.
- Inhibitori ai proteazei (gabexate, ulinastatin).

Efect variabil:

- Administrarea altor medicamente blocante neuromusculare antidepolarizante în asocieră cu bromura de rocuroniu poate determina atenuarea sau potențarea blocului neuromuscular, în funcție de ordinea administrării acestora și de medicamentul blocant neuromuscular utilizat.
- Administrarea suxametonului după administrarea bromurii de rocuroniu poate potența sau diminua efectul blocant neuromuscular al bromurii de rocuroniu.

Efectul determinat de bromura de rocuroniu asupra altor medicamente

Asocierea bromurii de rocuroniu cu lidocaina poate determina o instalare mai rapidă a efectului lidocainei.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii, oficiale, de interacțiune. Interacțiunile menționate mai sus pentru adulți și atenționările și precauțiile speciale pentru utilizare valabile în cazul acestora (vezi pct. 4.4) trebuie luate în considerare și la copii și adolescenți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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 prescrie bromura de rocuroniu la femeile gravide.

Operația cezariană

În cazul pacienților supuse operației prin cezariană, bromura de rocuroniu poate fi utilizată ca și componentă a unei tehnici de inducție cu secvență rapidă, atât timp cât nu se anticipează dificultăți privind intubarea și se administrează o doză suficientă de anestezie sau urmează intubării facilitate de suxametoniu. S-a dovedit faptul că administrarea unor doze de bromură de rocuroniu de 0,6 mg/kg în cazul pacienților supuse operației prin cezariană este sigură. Bromura de rocuroniu nu influențează scorul Apgar, tonusul muscular fetal sau adaptarea cardiorespiratorie. Probele de sânge recoltate din cordonul ombilical au arătat că traversarea barierei fetoplacentare de către bromura de rocuroniu este limitată, iar aceasta nu conduce la apariția unor efecte adverse evidente clinic la nou-născut.

Nota 1: doze de 1,0 mg/kg au fost investigate în timpul inducției anesteziei în secvență rapidă, dar nu la pacienți supuse operației prin cezariană. Prin urmare, la această grupă de pacienți se recomandă numai doza de 0,6 mg/kg.

Nota 2: reversia blocului neuromuscular indus de medicamente blocante neuromusculare poate fi inhibată sau nesatisfăcătoare la pacienții care au primit săruri de magneziu pentru toxemia gravidică, deoarece sărurile de magneziu potențează blocul neuromuscular. Prin urmare, la aceste pacienți, doza de rocuroniu trebuie redusă și ajustată în funcție de răspunsul muscular la stimularea unică.

Alăptarea

Nu se știe dacă bromura de rocuroniu este excretată în laptele matern uman. Studiile la animale au evidențiat cantități nesemnificative de bromură de rocuroniu în laptele matern. Bromura de rocuroniu trebuie administrată femeilor care alăptează numai atunci când medicul specialist apreciază că beneficiile terapeutice depășesc riscurile. După administrarea unei doze unice, se recomandă întreruperea alăptării pentru un interval de timp egal cu de cinci ori timpul de înjumătățire plasmatică a rocuroniului, adică pentru aproximativ 6 ore.

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

Întrucât bromura de rocuroniu este utilizată ca adjuvant în anestezia generală, trebuie luate măsurile de precauție obișnuite după o anestezie generală, pentru pacienții din ambulator.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse care apar cel mai frecvent includ durere/reacție la locul de injectare, modificări ale semnelor vitale și prelungirea blocului neuromuscular. Reacțiile adverse grave raportate cel mai frecvent în cadrul supravegherii după punerea pe piață sunt "reacții anafilactice și anafilactoidă" și simptomele asociate. A se vedea, de asemenea, explicațiile din tabelul de mai jos.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termenul preferat ¹		
	Mai puțin frecvente/rare ² (<1/100 și >1/10 000)	Foarte rare (<1/10 000)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate Reacție anafilactică Reacție anafilactoidă Șoc anafilactic Șoc anafilactoid	
Tulburări ale sistemului nervos		Paralizie flască	
Tulburări oculare			Midriază ³ Pupile fixe ³
Tulburări cardiace	Tahicardie		Sindrom Kounis
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	Colaps circulator și șoc Hiperemie facială	

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termenul preferat ¹		
	Mai puțin frecvente/rare ² (<1/100 și >1/10 000)	Foarte rare (<1/10 000)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Bronhospasm	Apnee Insuficiență respiratorie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Angioedem Urticarie Erupție cutanată tranzitorie Erupție cutanată tranzitorie eritematoasă Prurit Exantem	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Hipotonie musculară ⁴ Miopatie steroidă ⁴	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Lipsa eficacității medicamentului Scăderea eficacității medicamentului/ răspunsului terapeutic Creșterea eficacității medicamentului/ răspunsului terapeutic Durere la locul de injectare Reacție la locul de injectare	Edem facial	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Bloc neuromuscular prelungit Revenire întârziată din anestezie	Complicații la nivelul căilor respiratorii provocate de anestezie	

¹ Frecvențele sunt estimări provenite din rapoartele de supraveghere după punerea pe piață și din datele din literatura generală.

² Datele provenite din supravegherea după punerea pe piață nu pot furniza cifre exacte privind incidența. Din acest motiv, frecvențele de raportare au fost împărțite în două categorii și nu în cinci.

³ În contextul unei posibile creșteri a permeabilității sau compromitere a integrității barierei hematoencefalice (BHE).

⁴ După utilizarea pe termen lung în unitățile de terapie intensivă.

Reacție anafilactică

Deși foarte rare, au fost raportate reacții anafilactice severe la medicamentele blocante neuromusculare, inclusiv bromura de rocuroniu. Reacțiile anafilactice/anafilactoide sunt: bronhospasm, modificări cardiovasculare (de exemplu, hipotensiune arterială, tahicardie, colaps circulator - șoc) și modificări cutanate (de exemplu, angioedem, urticarie). În unele cazuri, aceste reacții adverse au fost letale. Ținând cont de posibila severitate a acestor reacții, trebuie avut întotdeauna în vedere că ele pot să apară și trebuie luate măsurile de precauție necesare.

Reacții la locul de injectare

În timpul inducerii anesteziei în secvență rapidă, s-a raportat durere la nivelul locului de injectare, mai ales când pacientul nu și-a pierdut complet conștiința și, în special, când s-a folosit propofol pentru inducerea anesteziei. În studii clinice, durerea la nivelul locului de injectare a fost observată la 16%

din pacienții supuși anesteziei cu inducție în secvență rapidă cu propofol și la mai puțin de 0,5% din pacienții supuși anesteziei cu inducție în secvență rapidă cu fentanil sau tiopental.

Concentrații plasmatică crescute ale histaminei

Întrucât se cunoaște că medicamentele blocante neuromusculare pot induce eliberarea histaminei atât la nivel local, la locul de injectare, cât și sistemic, posibila apariție a pruritului și a reacțiilor eritematoase la locul de injectare și/sau a reacțiilor histaminice generalizate (anafilactoide) (vezi, de asemenea, informațiile privind reacțiile anafilactice) trebuie avută întotdeauna în vedere când se administrează aceste medicamente.

În studii clinice, s-a observat numai o creștere ușoară a concentrațiilor plasmatică ale histaminei, după administrarea rapidă, în bolus, a 0,3-0,9 mg bromură de rocuroniu/kg corp.

Bloc neuromuscular prelungit

Cea mai frecventă reacție adversă întâlnită la grupa medicamentelor blocante neuromusculare antidepolarizante constă într-o prelungire a acțiunii farmacologice a medicamentului, dincolo de intervalul de timp necesar. Aceasta poate varia de la hipotonia musculaturii osoase până la paralizia profundă și prelungită a musculaturii osoase, care determină insuficiență respiratorie sau apnee.

Miopatie

Miopatia a fost raportată după utilizarea în unitățile de terapie intensivă a mai multor medicamente blocante neuromusculare în asociere cu corticosteroizi (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

O meta-analiză a 11 studii clinice efectuate la copii și adolescenți (n=704) cu bromură de rocuroniu (până la 1 mg/kg) a demonstrat faptul că tahicardia a fost identificată ca reacție adversă la medicament, 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 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 caz de supradozaj și bloc neuromuscular prelungit, se continuă ventilarea mecanică și sedarea pacientului. Există două opțiuni pentru reversia blocului neuromuscular: (1) La adulți, se poate utiliza sugammadex pentru reversia blocului intens și profund. Doza de sugammadex care trebuie administrată depinde de gradul blocului neuromuscular. (2) Odată ce începe trezirea spontană din anestezie, trebuie administrat un inhibitor de acetilcolinesterază (de exemplu, neostigmină, edrofoniu, piridostigmină) sau sugammadex în doze adecvate. Atunci când nu se reușește îndepărtarea efectelor neuromusculare ale bromurii de rocuroniu prin administrarea unui inhibitor de acetilcolinesterază, trebuie continuată ventilația până la reluarea respirației spontane. Administrarea inhibitorilor de acetilcolinesterază în doze repetate poate fi periculoasă.

În studii la animale, administrarea a până la o doză cumulativă de 750 x DE₉₀ (135 mg/kg corp) nu a determinat deprimare severă a funcției cardiovasculare, susceptibilă să conducă, în final, la colaps cardiac.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: miorelaxante, miorelaxante periferice, alți derivați cuaternari de amoniu, codul ATC: M03AC09

Mecanism de acțiune

Bromura de rocuroniu este un medicament blocant neuromuscular antidepolarizant al cărui efect se instalează rapid și are o durată de acțiune medie, posedând toate acțiunile farmacologice caracteristice acestei clase terapeutice (curarizante). Aceasta acționează prin competiție la nivelul receptorilor colinergici nicotinici din placa motorie. Această acțiune este antagonizată de inhibitori ai acetilcolinesterazei, cum sunt neostigmina, edrofoniu și piridostigmina.

Efecte farmacodinamice

DE₉₀ (doza necesară pentru a produce o deprimare cu 90% a răspunsului măsurat prin contracția policelui, ca urmare a stimulării nervului ulnar) în timpul unei anestezii echilibrate este de aproximativ 0,3 mg/kg corp. La sugari, DE₉₅ este mai mică decât la adulți și copii (0,25, 0,35 și, respectiv, 0,40 mg/kg).

Practica curentă

La aproape toți pacienții, se obțin condițiile adecvate pentru intubație traheală într-un interval de 60 de secunde de la administrarea intravenoasă a unei doze de 0,6 mg bromură de rocuroniu/kg corp (2 x DE₉₀ sub anestezie echilibrată). La 80% din acești pacienți, condițiile de intubație sunt considerate excelente. Într-un interval de 2 minute, se obține o paralizie musculară generalizată, care este adecvată oricărui tip de intervenție chirurgicală.

Durata acțiunii clinice (timpul necesar pentru revenirea spontană la 25% din amplitudinea răspunsului muscular la stimularea unică de control) la această doză este de 30-40 minute. Durata totală de acțiune (timpul necesar pentru revenirea spontană la 90% din amplitudinea răspunsului muscular la stimularea unică de control) este de 50 de minute. Timpul mediu necesar pentru revenirea spontană a răspunsului muscular la stimularea unică la 25-75% (indice de revenire) este de 14 minute, după administrarea unei doze de 0,6 mg bromură de rocuroniu/kg corp, în bolus intravenos.

La doze mai mici, de 0,3-0,45 mg bromură de rocuroniu/kg corp (1-1½ x DE₉₀), efectul se instalează mai lent și are o durată de acțiune mai scurtă. Administrarea unei doze de 0,45 mg bromură de rocuroniu/kg corp asigură condiții de intubație acceptabile, după 90 de secunde. La doze mari de 2 mg/kg, durata clinică a acțiunii este de 110 minute.

Inducția în secvență rapidă

În timpul inducerii anesteziei în secvență rapidă sub anestezie cu propofol sau fentanil/tiopental, se obțin condiții corespunzătoare de intubație în 60 de secunde, la 93% și, respectiv 96% din pacienți, după administrarea unei doze de 1,0 mg bromură de rocuroniu/kg corp. La 70% dintre aceștia, condițiile de intubație sunt considerate excelente. Durata de acțiune clinică pentru această doză se apropie 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 bromură de rocuroniu/kg corp, se obțin condiții corespunzătoare de intubație, în 60 de secunde, la 81% și, respectiv 75% din pacienții care suportă o tehnică de intubație în secvență rapidă cu propofol, respectiv cu fentanil/tiopental.

Terapie intensivă

Utilizarea rocuroniului în unitățile de terapie intensivă a fost investigată în două studii clinice deschise. În total, 95 de pacienți au fost tratați cu o doză inițială de 0,6 mg bromură de rocuroniu/kg corp, urmată de o perfuzie continuă cu 0,2-0,5 mg/kg și oră în prima oră de administrare, imediat după revenirea amplitudinii răspunsului la stimularea unică la 10% sau la reparația a 1-2 răspunsuri pentru o serie de patru stimulări (SPS). Dozele au fost ajustate individual. În orele următoare, dozele au fost reduse sub monitorizarea regulată a stimulării de tip SPS. A fost investigată administrarea pe o perioadă de până la 7 zile.

S-a obținut un bloc neuromuscular adecvat, dar s-a observat o mare variabilitate inter-individuală a vitezelor de perfuzare orare și o prelungire a revenirii din blocul neuromuscular.

Timpul de revenire a raportului seriei de patru stimulări la valoarea de 0,7 nu depinde în mod semnificativ de durata totală a perfuziei cu rocuroniu. După o perfuzare continuă cu durata de 20 de ore sau mai mult, timpul mediu (intervalul) dintre revenirea T₂ la seria de patru stimulări și revenirea raportului seriei de patru stimulări la valoarea de 0,7 variază între 0,8 și 12,5 ore, la pacienți fără insuficiență multiplă de organ și între 1,2 și 25,5 ore, la pacienți cu insuficiență multiplă de organ.

Pacienți vârstnici și pacienți cu afecțiuni hepatice și/sau ale căilor biliare și/sau cu insuficiență renală
Durata de acțiune a dozelor de întreținere de 0,15 mg bromură de rocuroniu/kg corp poate fi puțin crescută sub anestezie cu enfluran și isofluran, la vârstnici și la pacienții cu afecțiuni hepatice sau renale (aproximativ 20 de minute), comparativ cu pacienții fără tulburări funcționale la nivelul organelor excretoare, care suportă o anestezie intravenoasă (aproximativ 13 minute) (vezi pct. 4.2). Nu au fost observate efecte cumulative (creșterea progresivă a duratei de acțiune), la administrarea repetată a dozelor de întreținere recomandate.

Copii și adolescenți

Timpul mediu de apariție a efectelor la sugari, copii mici și copii, la o doză de intubare de 0,6 mg/kg este puțin mai scurt decât la adulți. Compararea în cadrul grupelor de vârstă a arătat că timpul mediu de instalare a efectului la nou-născuți și adolescenți (1 minut) este puțin mai lung decât la sugari, copii mici și copii (0,4, 0,6 și , respectiv, 0,8 minute). Durata de relaxare și timpul până la recuperare sunt mai scurte la copii, comparativ cu sugari și adulți. O comparație în cadrul grupelor de vârstă la copii și adolescenți a demonstrat faptul că timpul mediu până la reparația T₃ a fost prelungit la nou-născuți și sugari (56,7 și, respectiv, 60,7 minute), comparativ cu copii mici, copii și adolescenți (45,4, 37,6 și, respectiv, 42,9 minute).

Timpul mediu (AS) până la instalarea efectului și durata clinică după administrarea unei doze inițiale de intubare de 0,6 mg rocuroniu/kg în timpul anesteziei cu sevofluran/oxid de azot și izofluran/oxid de azot (menținere) (copii și adolescenți)*

	Timpul până la blocul maxim ** (min)	Timpul până la reparația T ₃ ** (min)
Nou-născuți (0-27 zile) n=10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
Sugari (28 zile-2 luni) n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52) n=11
Copii mici (3 luni-23 luni) n=28	0,59 (0,27) n=28	45,46 (12,94) n=27
Copii (2-11 ani) n=34	0,84 (0,29) n=34	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 rocuronium de intubare

Chirurgie cardiovasculară

La pacienții care suportă o intervenție chirurgicală la nivelul aparatului cardiovascular, cele mai frecvente modificări cardiovasculare observate în timpul instalării blocului maxim, după administrarea unei doze de 0,6-0,9 mg bromură de rocuroniu/kg corp, sunt creșterea ușoară și nesemnificativă clinic a frecvenței cardiace, cu până la 9% din valoarea de control și creșterea tensiunii arteriale medii, cu până la 16% din valoarea de control.

Antagonizarea relaxării musculare

Acțiunea rocuroniului poate fi antagonizată fie de către sugammadex, fie de către inhibitori ai acetilcolinesterazei (neostigmină, piridostigmină sau edrofoniu). Sugammadex poate fi administrat pentru reversia de rutină (la 1-2 număratori post-tetanice până la reparația T₂) sau pentru reversia

imediată (la 3 minute după administrarea bromurii de rocuroni). Inhibitorii acetilcolinesterazei pot fi administrați la reapariția T₂ sau la primele semne clinice de recuperare.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

La vârstnici și la pacienți cu insuficiență renală, clearance-ul plasmatic este ușor scăzut, comparativ cu pacienții tineri cu funcție renală normală. La pacienții cu afecțiuni hepatice, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit cu 30 de minute și clearance-ul plasmatic mediu este redus cu 1 ml/kg și min. (vezi, de asemenea, pct. 4.2).

Când se administrează în perfuzie continuă timp de 20 de ore sau mai mult pentru a facilita ventilația mecanică, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare și volumul (aparent) mediu de distribuție la starea de echilibru sunt crescute. Studiile clinice controlate au evidențiat o mare variabilitate inter-individuală, legată de natura și extinderea insuficienței (multiple) de organ și de caracteristicile individuale ale pacientului. La pacienții cu insuficiență multiplă de organ, s-au determinat timpul mediu (\pm AS) de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 21,5 (\pm 3,3) ore, volumul (aparent) de distribuție la starea de echilibru de 1,5 (\pm 0,8) l/kg și clearance-ul plasmatic de 2,1 (\pm 0,8) ml/kg și min.

Bromura de rocuroni se excretă în urină și bilă. Excreția urinară este de aproximativ 40%, în 12-24 ore. După injectarea unei doze de bromură de rocuroni marcată radioactiv, excreția substanței marcate radioactiv este în medie 47% în urină și 43% în materiile fecale, după 9 zile. Aproximativ 50% din doză se excretă sub formă nemodificată. Nu au fost detectați metaboliți, în plasmă.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica bromurii de rocuroni la pacienții copii și adolescenți (n=146) cu vârste cuprinse între 0 și 17 ani a fost evaluată utilizând o analiză populațională a seturilor de date farmacocinetice centralizate din două studii clinice sub anestezie cu sevofluran (de inducție) și izofluran/oxid de azot (de menținere). Toți parametrii farmacocinetici sunt direct proporționali cu greutatea corporală, fapt ilustrat printr-un clearance similar ($1 \cdot \text{oră}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$). Volumul de distribuție ($1 \cdot \text{kg}^{-1}$) și timpul de înjumătățire plasmatică al fazei de eliminare (ore) au scăzut cu vârsta (ani). Parametrii farmacocinetici ai pacienților copii și adolescenți reprezentativi pentru fiecare grupă de vârstă sunt prezentați mai jos:

Parametrii FC estimați ai bromurii de rocuroni la pacienți copii și adolescenți reprezentativi, pe grupe de vârstă, în timpul anesteziei cu sevofluran și oxid de azot (de inducție) și izofluran/oxid de azot (de menținere)

Parametrii FC	Intervalul de vârstă a pacienților				
	Nou-născuți la termen (0-27 zile)	Sugari (28 zile până la 2 luni)	Copii mici (3-23 luni)	Copii (2-11 ani)	Adolescenți (12-17 ani)
Cl (l/kg și 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 _{1/2β} (ore)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, toxicitatea asupra funcției de reproducere și genotoxicitatea.

Nu au fost efectuate studii pentru evaluarea potențialului carcinogen al bromurii de rocuroniu.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă pentru preparate injectabile

Clorură de sodiu

Acid clorhidric

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Au fost evidențiate incompatibilități fizice la adăugarea bromurii de rocuroniu la soluții care conțin următoarele substanțe active: amfotericină, amoxicilină, azatioprină, cefazolină, cloxacilină, dexametazonă, diazepam, enoximonă, eritromicină, famotidină, furosemid, succinat sodic de hidrocortizon, insulină, intralipid, metohexital, metilprednisolon, succinat sodic de prednisolon, tiopental, trimetoprim și vancomicină.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon sigilat: 2 ani

Flacon desigilat: Medicamentul trebuie utilizat imediat după deschiderea flaconului.

După diluare:

Stabilitatea chimică și fizică în utilizare a medicamentului diluat a fost demonstrată pentru 72 de ore, la temperaturi de până la 30°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă medicamentul nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare în utilizare anterior administrării devin responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore, la temperaturi de 2°C-8°C, exceptând cazurile când diluarea s-a efectuat în condiții aseptice validate și controlate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră (tip I), cu dop din cauciuc bromobutlic și capac din aluminiu. Conținutul flacoanelor: 5 ml sau 10 ml.

Mărimile de ambalaj:

Cutii cu 5 și 10 flacoane a câte 5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă.

Cutii cu 5 și 10 flacoane a câte 10 ml soluție injectabilă/perfuzabilă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Toate soluțiile neutilizate trebuie aruncate.

Soluția trebuie inspectată vizual, înainte de utilizare. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, care nu conțin impurități.

Rocuronium Kabi este compatibil cu: clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), glucoză 50 mg/ml (5%), glucoză 50 mg/ml (5%) în clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), soluție Ringer Lactat și apă pentru preparate injectabile.

Dacă bromura de rocuroniu este administrată prin aceeași linie de perfuzare cu alte medicamente, este important ca linia de perfuzare să fie spălată corespunzător (de exemplu, cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)) între administrarea bromurii de rocuroniu și administrarea medicamentelor pentru care s-a demonstrat incompatibilitatea cu bromura de rocuroniu sau pentru care compatibilitatea cu bromura de rocuroniu nu a fost stabilită.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FRESENIUS KABI ROMANIA SRL
Strada Henri Coandă, Nr. 2,
Oraș Ghimbav, Județ Brașov,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

4560/2012/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: aprilie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024