

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Рокурониев Ромфарм 10 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор
Rocuronium Rompharm 10 mg/ml solution for injection/infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от инжекционен/инфузионен разтвор съдържа 10 mg рокурониев бромид (rocuronium bromide).

Всеки флакон от 5 ml съдържа 50 mg рокурониев бромид.
Всеки флакон от 10 ml съдържа 100 mg рокурониев бромид.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор

Бистър, безцветен до бледо кафеникаво-жълт, стерилен воден разтвор, свободен от видими частици.
pH :3.8 -4.2

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Рокурониев Ромфарм е показан при възрастни и педиатрични пациенти (от доносни новородени до юноши [0 до <18 години]) като допълнение към обща анестезия за улесняване на трахеалната интубация по време на рутинна индукция и за осигуряване на релаксация на скелетните мускули по време на хирургична интервенция. При възрастни Рокурониев Ромфарм е показан и за улесняване на трахеалната интубация по време на бърза индукция и като допълнение в интензивното отделение (ОИЛ) за улесняване на интубацията и механичната вентилация.

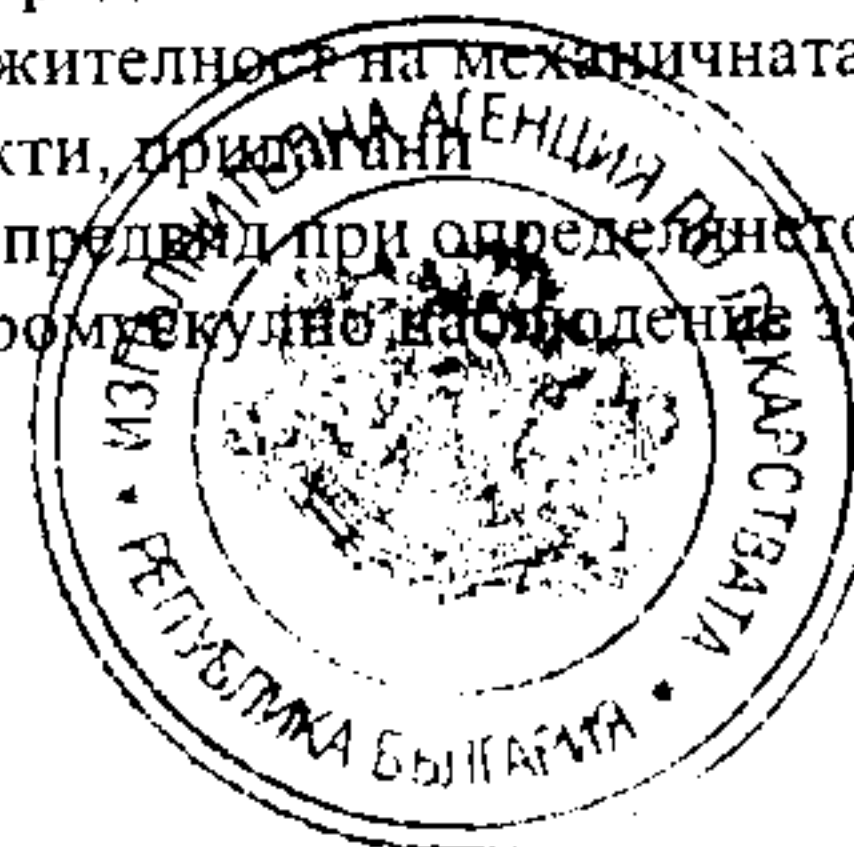
4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Подобно на други невромускулни блокери, рокурониев бромид трябва да се прилага само от или под наблюдението на опитни клиницисти, които са запознати с действието и употребата на тези лекарства.

Както при другите невромускулни блокери, дозировката на рокурониев бромид трябва да бъде индивидуална за всеки пациент. Методът на анестезия и очакваната продължителност на хирургичната интервенция, методът на седация и очакваната продължителност на механичната вентилация, възможното взаимодействие с други лекарствени продукти, прилагани едновременно, както и състоянието на пациента, трябва да се вземат предвид при определянето на дозата. Препоръчва се използването на подходяща техника за невромускулно наблюдение за оценка на невромускулния блок и на възстановяването.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20240217
Разрешение №	BG/MA/MP - 66188 / 05-08-2024
Одобрение №	



Инхалаторните анестетици потенцират ефектите на рокурониев бромид за постигане на невромускулен блок. Това потенциране става клинично значимо в хода на анестезията, когато достигне определена тъканна концентрация на летливите вещества. Впоследствие трябва да се правят корекции чрез прилагане на по-малки поддържащи дози на по-големи интервали от време или чрез използване на по-ниски скорости на инфузия на Рокурониев Ромфарм 10 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор по време на продължителни процедури (по-дълги от 1 час) под инхалационна анестезия (вж. точка 4.5).

При възрастни пациенти следните препоръки за дозировка могат да служат като обща насока за трахеална интубация и мускулна релаксация за хирургични интервенции с кратка до дълга продължителност и за приложение в интензивно отделение.

Хирургични процедури

Трахеална интубация:

Стандартната доза за интубация по време на рутинна анестезия е 0,6 mg рокурониев бромид на kg телесно тегло, което осигурява адекватни условия за интубация в рамките на 60 секунди при почти всички пациенти. Доза от 1,0 mg рокурониев бромид на kg телесно тегло се препоръчва за улесняване на трахеалната интубация по време на бърза индукция на анестезия, след което се установяват и адекватни условия за интубация в рамките на 60 секунди при почти всички пациенти. Ако се използва доза от 0,6 mg рокурониев бромид на kg телесно тегло за бърза индукция на анестезия, препоръчително е пациентът да се интубира 90 секунди след приложението на рокурониев бромид.

За употребата на рокурониев бромид по време на бърза индукция на анестезия при пациентки, подложени на цезарово сечение, виж точка 4.6.

Поддържаща доза:

Препоръчителната поддържаща доза е 0,15 mg рокурониев бромид на kg телесно тегло.

В случай на дълготрайна инхалационна анестезия, дозата трябва да се намали до 0,075 – 0,1 mg рокурониев бромид на kg телесно тегло.

Най-добре е, поддържащите дози да се дават, когато амплитудата на мускулните потрепвания се е възстановила до 25% от контролната амплитуда на мускулните потрепвания, или когато са налице 2 до 3 отговора на стимулация train-of-four (TOF).

Продължителна инфузия:

Ако рокурониев бромид се прилага чрез продължителна инфузия, препоръчително е да се приложи натоварваща доза от 0,6 mg рокурониев бромид на kg телесно тегло и когато невромускулният блок започне да се възстановява, да се започне приложение чрез инфузия. Скоростта на инфузия трябва да се регулира, за да се поддържа отговор с амплитуда на мускулните потрепвания 10% от контролната амплитуда на мускулните потрепвания или да се поддържат 1 до 2 отговора на стимулация train-of-four. При възрастни под интравенозна анестезия скоростта на инфузия, необходима за поддържане на невромускулен блок на това ниво е в диапазон 0,3 – 0,6 mg/kg/ч. Под инхалационна анестезия скоростта на инфузия е в диапазон 0,3 – 0,4 mg/kg/ч. Непрекъснатото наблюдение на невромускулния блок е от съществено значение, тъй като изискванията за скорост на инфузия варират при отделните пациенти и според използвания метод на анестезия.

Педиатрична популация:

За новородени (0 – 27 дни), кърмачета (28 дни – 2 месеца), проходащи (3 – 23 месеца), деца (2 – 11 години) и юноши (12 – 17 години) препоръчителната доза за интубация по време на рутинна анестезия и поддържаща доза са сходни с тези при възрастни. Въпреки това, продължителността на действие на единичната доза за интубация ще бъде по-голяма при новородени и кърмачета, отколкото при деца (вижте точка 5.1).

При продължителна инфузия в педиатрията, скоростта на инфузия, с изключение на тази при деца (2 – 11 години), е същата като при възрастни. За деца на възраст 2 – 11 години може да се



необходима по-висока скорост на инфузия. Затова при деца (2 – 11 години) се препоръчват същите първоначални скорости на инфузия като при възрастни и след това те трябва да се коригират, за да се поддържа отговор с амплитуда на мускулните потрепвания 10% от контролната амплитуда на мускулните потрепвания или да се поддържат 1 или 2 отговора на стимулация train-of-four по време на процедурата.

Опитът с рокурониев бромид при бърза индукция при педиатрични пациенти е ограничен. По тази причина рокурониев бромид не се препоръчва за улесняване на трахеална интубация по време на бърза индукция при педиатрични пациенти.

Пациенти в старческа възраст и пациенти със заболяване на черния дроб и/или жлъчните пътища и/или бъбречна недостатъчност:

Стандартната доза за интубация за гериатрични пациенти (>65 години) и пациенти със заболяване на черния дроб и/или жлъчните пътища, и/или бъбречна недостатъчност по време на рутинна анестезия е 0,6 mg рокурониев бромид на kg телесно тегло. Трябва да се обмисли използването на доза от 0,6 mg на kg телесно тегло за бърза индукция на анестезия при пациенти, при които се очаква удължена продължителност на действие. Независимо от използваната техника за анестезия, препоръчителната поддържаща доза за тези пациенти е 0,075 -0,1 mg рокурониев бромид на kg телесно тегло, а препоръчителната скорост на инфузия е 0,3-0,4 mg /kg /ч. (Вижте също Продължителна инфузия) (Вижте също точка 4.4.).

Пациенти с наднормено тегло и затлъстяване:

Когато се използва при пациенти с наднормено тегло или затлъстяване (дефинирани като пациенти с телесно тегло с 30% или повече над идеалното телесно тегло), дозите трябва да бъдат намалени, като се вземе предвид мускулната телесна маса.

Процедури в интензивно отделение

Трахеална интубация:

За трахеална интубация трябва да се използват същите дози, както са описани по-горе за хирургичните процедури.

Поддържаща доза:

Препоръчва се прилагане на начална натоварваща доза от 0,6 mg рокурониев бромид на kg телесно тегло, последван от продължителна инфузия, веднага щом амплитудата на потрепванията се възстанови до 10% или при повторна поява на 1 до 2 потрепвания на стимулация train-of-four. Дозирането трябва винаги да се титрира според ефекта при отделния пациент. Препоръчителната начална скорост на инфузия за поддържане на невромускулен блок от 80 -90% (1 до 2 отговора на стимулация train-of-four) при възрастни пациенти е 0,3 –0,6 mg /kg /ч през първия час от приложението, като ще трябва да бъде намалена през следващите 6 -12 часа, според индивидуалния отговор. След това изискванията за индивидуално дозиране остават относително постоянни.

При контролирани клинични проучвания е установена голяма вариабилност между пациентите в почасовите скорости на инфузия, като средните почасови скорости на инфузия варират от 0,2 – до 0,5 mg /kg /ч. в зависимост от естеството и степента на органната недостатъчност, съпътстващото лечение и индивидуалните характеристики на пациента. За да се осигури оптимален индивидуален контрол на пациента, мониториране на невромускулното предаване, е силно препоръчително Проучено е приложение в рамките на 7 дни.

Специални популации:

Рокурониев Ромфарм 10 mg/ml не се препоръчва за улесняване на механичната вентилация при интензивно лечение на педиатрични и гериатрични пациенти поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение



Рокурониев Ромфарм се прилага интравенозно (i.v.) като болус инжекция или като продължителна инфузия.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към рокуроний или към бромидни йони или към някои от помощните вещества изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Рокурониев Ромфарм 10 mg/ml трябва да се прилага само от опитен персонал, запознат с употребата на средства блокиращи неврорускулното предаване и когато са налични адекватни средства и персонал за ендотрахеална интубация и апаратна вентилация за незабавна употреба.

Приложение и мониториране

Тъй като рокурониевият бромид причинява парализа на дихателните мускули, задължителна е вентилационната поддръжка за пациенти, лекувани с това активно вещество, докато се възстанови адекватното спонтанно дишане. Както при всички неврорускулни блокери, важно е да се очакват затруднения при интубацията, особено когато се използват като част от техника за бърза индукция. В случай на затруднения при интубиране, водещи до клинична необходимост от незабавно възстановяване на индуцирания от рокурониев бромид неврорускулен блок, трябва да се обмисли употребата на средство с противодействащ ефект. От съществено значение е да се гарантира, че пациентът диша спонтанно, дълбоко и равномерно, преди да излезе от операционната зала след анестезия.

Остатъчна кураризация

Както при други неврорускулни блокери, за рокурониев бромид са съобщавани случаи на остатъчен кураре-подобен ефект. С цел да се предотвратят усложнения, резултат от остатъчен кураре-подобен ефект, се препоръчва да се екстубира само след като пациентът се е възстановил достатъчно от неврорускулния блок. Гериатрични пациенти (на 65 или повече години) могат да бъдат изложени на повишен риск от остатъчен неврорускулен блок. Други фактори, които биха могли да причинят остатъчен кураре-подобен ефект след екстубация в следоперативната фаза (например лекарствени взаимодействия или състояние на пациента), също трябва да бъдат взети предвид. Ако не се използва като част от стандартната клинична практика, трябва да се обмисли употребата на средство с противодействащ ефект (като сугамадекс или ацетилхолинестеразни инхибитори), особено в случаите, когато е по-вероятно да се прояви остатъчен кураре-подобен ефект.

Анафилаксия

След прилагане на неврорускулни блокери могат да възникнат анафилактични реакции. Винаги трябва да се вземат предпазни мерки за лечение на такива реакции. Трябва да се вземат специални предпазни мерки, особено в случай на предишни анафилактични реакции към неврорускулни блокери, тъй като има съобщения за кръстосана алергична реакция към неврорускулни блокери.

Дългосрочна употреба в интензивно отделение

Като цяло, след продължителна употреба на неврорускулни блокери в интензивното отделение се наблюдава удължена парализа и/или слабост на скелетната мускулатура. За да се избегне възможно удължаване на неврорускулния блок и/или предозиране, силно препоръчително е по време на употребата на мускулни релаксанти да се извършва мониториране на неврорускулното предаване. В допълнение, пациентите трябва да получат адекватна аналгезия и седация. Освен това, неврорускулните блокери трябва да се титрират, спрямо ефекта при отделния пациент. Това трябва да се прави от или под ръководството на опитни клиницисти, които са запознати с ефектите и с адекватните техники на мониториране на неврорускулното предаване.



Често се съобщава за миопатия след продължително едновременно приложение на други недеполяризиращи невромускулни блокери в интензивното отделение в комбинация с кортикостероидна терапия. Поради това при пациенти, получаващи както невромускулни блокери, така и кортикостероиди, периодът на употреба на невромускулния блокер трябва да се ограничи възможно най-много.

Приложение със суксаметоний

Ако за интубация е използван суксаметоний, прилагането на Рокурониев Ромфарм 10 mg/ml трябва да се отложи, докато пациентът клинично се възстанови от невромускулния блок, предизвикан от суксаметоний.

Малигнена хипертермия

Тъй като рокурониев бромид винаги се използва с други лекарства и поради риска от злокачествена хипертермия по време на анестезия, дори при липса на известни отключващи фактори, лекарите трябва да са наясно с ранните симптоми, потвърдителната диагноза и лечението на злокачествената хипертермия преди началото на анестезия. Проучванията при животни показват, че рокурониевият бромид не е отключващ фактор за злокачествена хипертермия. Редки случаи на злокачествена хипертермия с рокурониев бромид са наблюдавани при постмаркетингово наблюдение, но причинно-следствената връзка не е доказана.

Следните състояния могат да повлияят фармакокинетиката и/или фармакодинамиката на Рокурониев Ромфарм 10 mg/ml:

Заболяване на черния дроб и/или жлъчните пътища и бъбречна недостатъчност

Рокурониев бромид се екскретира в урината и жлъчката. По тази причина, той трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с клинично значими чернодробни и/или жлъчни заболявания и/или бъбречна недостатъчност. При тези групи пациенти е наблюдавано удължаване на ефекта при дози от 0,6 mg рокурониев бромид на kg телесно тегло.

Удължено време на циркулация

Състояния, свързани с удължено време на циркулация, като сърдечно-съдови заболявания, напреднала възраст и едематозно състояние, водещи до повишен обем на разпределение, могат да доведат до забавяне на началото на действието. Продължителността на действие може също да бъде удължена вследствие на намален плазмен клирънс.

Невромускулно заболяване

Подобно на други невромускулни блокери, рокурониев бромид трябва да се използва с изключително внимание при пациенти с невромускулно заболяване или след полиомиелит, тъй като в тези случаи отговорът към невромускулните блокери може да бъде значително променен. Степента и посоката на тази промяна могат да варират в широки граници. При пациенти с миастения гравис или с миастенен синдром (синдром на Eaton-Lambert), малки дози рокурониев бромид могат да имат силни ефекти, затова дозата на рокурониев бромид трябва да се титрира спрямо отговора.

Хипотермия

При хирургична интервенция в условия на хипотермия, невромускулният блокиращ ефект на рокурониев бромид се повишава, а продължителността на действие се удължава.

Затлъстяване

Подобно на други невромускулни блокери, рокурониев бромид може да прояви продължителен ефект и удължен период на спонтанно възстановяване при пациенти със затлъстяване, когато приложените дози са изчислени на базата на реалното телесно тегло.

Изгаряния

Известно е, че пациентите с изгаряния развиват резистентност към недеполяризиращи невромускулни блокери. Препоръчително е дозата да се титрира спрямо отговора.



Състояния, които могат да усилят ефекта на рокурониев бромид
Хипокалиемия (напр. след тежко повръщане, диария и диуретична терапия), хипермагнезиемия, хипокалциемия (след масивни трансфузии), хипопротеинемия, дехидратация, ацидоза, хиперкапния, кахексия.
Следователно, тежките електролитни нарушения, промененото рН на кръвта или дехидратацията, трябва да бъдат коригирани, доколкото е възможно.

Натрий:

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Доказано е, че следните лекарствени продукти влияят върху силата и/или продължителността на ефекта на недеполяризиращите невромускулни блокери.

Ефект на други лекарствени продукти върху Рокурониев Ромфарм:

Повишен ефект:

- Халогенираните летливи анестетици потенцират невромускулния блокиращ ефект на рокурониев бромид. Ефектът става явен само при поддържащо дозиране (вижте точка 4.2). Отмяната на блока с ацетилхолинестеразни инхибитори може също да се инхибира.
- След интубация със суксаметоний (вижте точка 4.4).
- Дългосрочно едновременно използване на кортикостероиди и рокурониев бромид в интензивното отделение може да доведе до удължена продължителност на невромускулния блок или миопатия (вижте точки 4.4 и 4.8).

Други лекарствени продукти:

- антибиотици: аминогликозиди, линкозамиди и полипептидни антибиотици, ациламинопеницилинови антибиотици.
- диуретици, хинидин и неговия изомер хинин, магнезиеви соли, калциеви антагонисти, литиеви соли, локални анестетици (интравенозно i.v. прилаган лидокаин, епидурално прилаган бупивакаин) и акутно прилагане на фенитоин и β -блокери.

Има съобщения за възстановяване на кураре-подобния ефект след следоперативно приложение на: аминогликозидни, линкозамидни, полипептидни и ациламинопеницилинови антибиотици, хинидин, хинин и магнезиеви соли (вижте точка 4.4)

Понижен ефект:

- Предшестващо хронично приложение на фенитоин или карбамазепин.
- Протеазни инхибитори (габексат, улинастатин)

Променлив ефект:

- Приложението на други недеполяризиращи невромускулни блокери в комбинация с рокурониев бромид може да причини отслабване или усиление на невромускулния блок, в зависимост от реда на приложение и използвания невромускулен блокер.
- Суксаметоний, приложен рокурониев бромид, може да причини усиление или отслабване на невромускулния блокиращ ефект на рокурониев бромид.

Ефект на Рокурониев Ромфарм върху други лекарства:

Рокурониев бромид, комбиниран с лидокаин, може да доведе до по-бързо начало на ефекта на лидокаин.

Педиатрични пациенти



Не са провеждани официални проучвания за взаимодействията. Споменатите по-горе взаимодействия при възрастни и специалните предупреждения и предпазни мерки при употреба (вижте точка 4.4) трябва да се имат предвид и за педиатрични пациенти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма клинични данни от употребата на рокурониев бромид при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Рокурониев Ромфарм 10 mg/ml трябва да се предписва с внимание при бременни жени.

Цезарово сечение

При пациентки, подложени на цезарово сечение, рокурониевият бромид може да се използва като част от техника за бърза индукция, при условие че не се очакват трудности при интубацията и е приложена достатъчна доза анестетично средство или след интубация, улеснена със суксаметоний. Доказано е, че употребата на рокурониевият бромид по време на цезарово сечение е безопасна в дози от 0,6 mg/kg телесно тегло. Рокурониевият бромид не повлиява резултата по Apgar, феталния мускулен тонус или кардиореспираторната адаптация. При вземане на кръвна проба от пъпната връв става ясно, че е налице ограничено преминаване през плацентата на рокурониев бромид, което не води до наблюдаване на клинични нежелани реакции при новороденото.

Забележка 1: дози от 1, 0 mg/kg телесно тегло са изследвани по време на бърза индукция на анестезия, но не и при пациентки с цезарово сечение. Поради това при тази група пациентки се препоръчва само доза от 0, 6 mg/kg телесно тегло.

Забележка 2: Обратимостта на невромускулния блок, индуциран от невромускулни блокери, може да се инхибира или да е незадоволителна при пациентки, получаващи магнезиеви соли за токсемия на бременността, защото магнезиевите соли усилват невромускулния блок. По тази причина, при тези пациентки дозировката на рокурониев бромид трябва да се намали и да се титрира според отговора с мускулни потрепвания.

Кърмене

Не е известно дали рокурониевият бромид се екскретира в кърмата при хора. Проучванията при животни са показали незначителни количества екскретиран рокурониев бромид в кърмата. Рокурониев бромид трябва да се дава на кърмещи жени само когато лекуващият лекар прецени, че ползите превишават рисковете. След прилагане на еднократна доза се препоръчва да се въздържате от следващо кърмене, в продължение на пет елиминационни полуживота на рокурониевия бромид, т.е. за около 6 часа.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тъй като Рокурониев Ромфарм се използва като допълнение към общата анестезия, за амбулаторни пациенти трябва да се вземат обичайните предпазни мерки след обща анестезия.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции са болка/ локални реакции около мястото на инжектиране, промени в жизнените показатели и удължен невромускулен блок. Най-често съобщаваните сериозни нежелани лекарствени реакции по време на постмаркетинговото наблюдение са „анафилактични и анафилактоидни реакции“ и свързаните с тях симптоми. Вижте също обясненията по-долу в таблицата.



MedDRA Системно-органен клас	Предпочитан термин ^a		
	Нечести/редки ^b (<1/100, >1/10 00)	Много редки (<1/10 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност Анафилактична реакция Анафилactoидна реакция Анафилактичен шок Анафилactoиден шок	
Нарушения на нервната система		Вяла парализа	
Нарушения на очите			Мидриаза ^f Разширени зеници ^f
Сърдечни нарушения	Тахикардия		Синдром на Кунис
Съдови нарушения	Хипотония	Циркулаторен колапс и шок Зачервяване	
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		Бронхоспазъм	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Ангioneвротичен оток Уртикария Обрив Еритематозен обрив	
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан		Мускулна слабост ^g Стероидна миопатия ^g	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Неефективност на лекарството Понижен ефект/терапевтичен отговор Повишен ефект/ терапевтичен отговор Болка на мястото на инжектиране Локални реакции на мястото на инжектиране	Оток на лицето	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Удължен невромускулен блок Забавено възстановяване от анестезия	Усложнение на дихателните пътища при анестезия	

*MedDRA версия 8.1

^a Честотите са оценени от получени съобщения по време на постмаркетингово наблюдение на базата на данни от общата литература.



^б Данните от постмаркетинговото наблюдение не могат да дадат прецизна оценка на честотата. Поради тази причина честотата на докладване е разделена на три, а не на пет категории.
^в В контекста на потенциално повишаване на пропускливостта или компрометиране на целостта на кръвно-мозъчната бариера (КМБ)
^г След дългосрочна употреба в интензивно отделение (ОИЛ).

Анафилактични реакции

Макар и много редки, се съобщава за тежки анафилактични реакции към невромускулни блокери, включително рокурониев бромид. Анафилактичните/анафилактоидни реакции са: бронхоспазм, сърдечно-съдови промени (напр. хипотония, тахикардия, циркулаторен колапс – шок) и кожни промени (напр. ангиоедем, уртикария). В някои случаи, тези реакции са били фатални. Поради възможната тежест на тези реакции, винаги трябва да се допуска, че те могат да възникнат и да се вземат необходимите предпазни мерки.

Освобождаване на хистамин и хистаминоидни реакции

Тъй като за невромускулните блокери е известно, че могат да индуцират освобождаване на хистамин както локално на мястото на инжектиране, така и системно, винаги трябва да се има предвид възможното възникване на сърбеж и еритематозна реакция на мястото на инжектиране и/или генерализирани хистаминоидни (анафилактоидни) реакции (вижте също анафилактични реакции по-горе) когато се прилагат тези лекарства.

В клинични проучвания е наблюдавано само слабо повишаване на средните плазмени нива на хистамин след бързо болус приложение на -0,3 0,9 mg рокурониев бромид на kg телесно тегло.

Удължен невромускулен блок

Най-честата нежелана реакция към недеполяризиращите блокиращи агенти като клас се състои в удължаване на фармакологичното действие на лекарството след необходимия период от време. Това може да варира от слабост на скелетната мускулатура до дълбока и продължителна парализа на скелетната мускулатура, водеща до респираторна недостатъчност или апнея.

Миопатия

Има съобщения за миопатия след употребата на различни невромускулни блокери в интензивното отделение в комбинация с кортикостероиди (вижте точка 4.4).

Локални реакции на мястото на инжектиране

По време на бърза индукция на анестезия има съобщения за болка при инжектиране, особено когато пациентът все още не е загубил напълно съзнание и особено когато се използва пропофол като средство за индукция. В клинични проучвания е установена болка при инжектиране при 16% от пациентите с бърза индукция на анестезия с пропофол и при по-малко от 0,5% от пациентите с бърза индукция на анестезия с фентанил и тиопентал.

Педиатрични пациенти

Мета-анализ на 11 клинични проучвания при педиатрични пациенти (n=704) с рокурониев бромид (до 1 mg/kg телесно тегло) показва, че тахикардия е установена като нежелана лекарствена реакция с честота 1,4%.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

В случай на предозиране и удължаване на невромускулния блок, пациентът трябва да остане на изкуствена вентилация и седация. Има два варианта за отмяна на невромускулния блок: (1) Сугамадекс може да се използва за отмяна на интензивен и дълбок блок. Дозата сугамадекс, която може да бъде приложена, зависи от нивото на невромускулния блок. (2) Може да бъде използван ацетилхолинестеразен инхибитор (напр. неостигмин, едрофоний, пиридостигмин) след като започне спонтанно възстановяване, който трябва да се прилага в адекватни дози. Ако прилагането на ацетилхолинестеразен инхибитор не води до преодоляване на невромускулните блокиращи ефекти на рокурониев бромид, вентилацията трябва да продължи до възстановяване на спонтанното дишане. Повторното приложение на ацетилхолинестеразен инхибитор може да бъде опасно.

При проучвания с животни тежка депресия на сърдечно-съдовата функция, водеща в крайна сметка до сърдечен колапс, не е настъпила до кумулативната доза от $750 \times ED_{90}$ (135 mg приложен рокурониев бромид на kg телесно тегло).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група : Мускулни релаксанти, средства с периферно действие.
АТС код: M03AC09

Механизъм на действие

Рокурониевият бромид е недеполяризиращ невромускулен блокиращ агент със средно по сила действие и бързо настъпване на ефекта, притежаващ всички характерни фармакологични свойства на представителите на този клас лекарствени продукти (кураре-подобни). Действието му се основава на конкуриране за никотиновите холиноцептори в невромускулните плочки. Това действие се антагонизира от ацетилхолинестеразни инхибитори, като неостигмин, едрофоний и пиридостигмин.

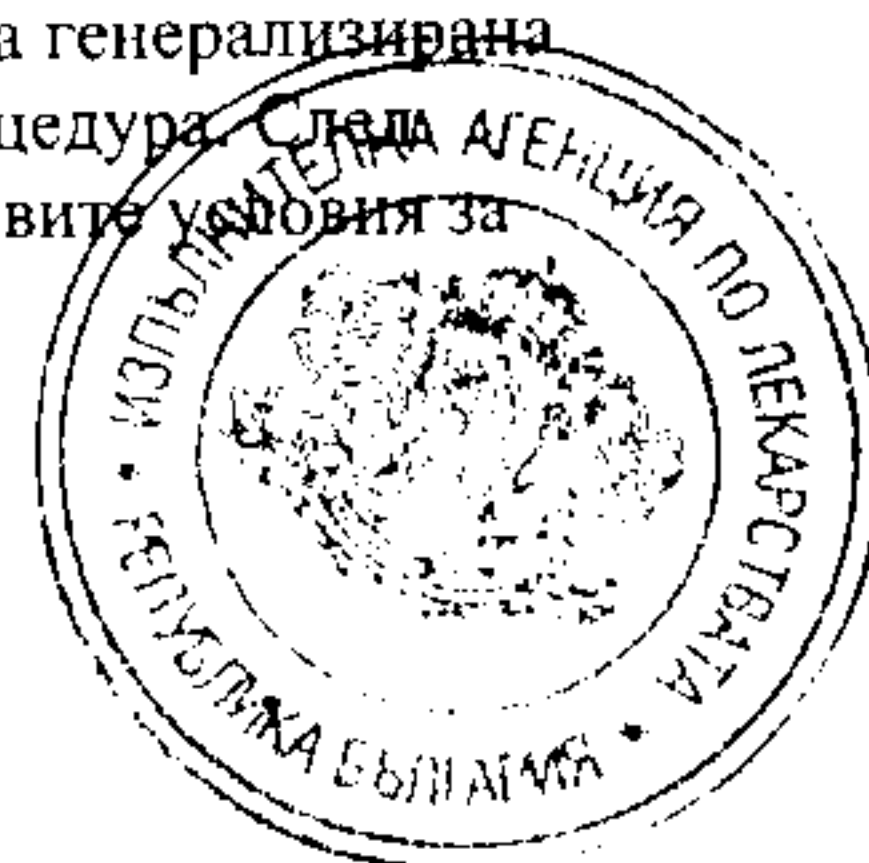
Фармакодинамични ефекти

ED_{90} (дозата, необходима за постигане на 90% потискане на отговора с мускулни потрепвания на палеца към стимулация на улнарния нерв) по време на балансирана анестезия е приблизително 0,3 mg на kg телесно тегло, рокурониев бромид. ED_{95} при кърмачета е по-нисък, отколкото при възрастни и деца (съответно 0,25, 0,35 и 0,40).

Клиничната продължителност (времето до спонтанно възстановяване до 25% от контролната амплитуда на мускулно потрепване) с 0,6 mg/kg телесно тегло рокурониев бромид е 30 -40 минути. Общата продължителност (време до спонтанно възстановяване до 90% от контролната амплитуда на мускулно потрепване) е 50 минути. Средното време за спонтанно възстановяване на отговора с мускулно потрепване от 25 до 75% (индекс на възстановяване) след болус доза от 0,6 mg/kg телесно тегло рокурониев бромид е 14 минути. При прилагане на по-ниски дози от 0,3- 0,45 mg/kg телесно тегло рокурониев бромид ($1-1,5 \times ED_{90}$), началото на действието е по-бавно и продължителността на действие е по-кратка. При високи дози от 2 mg/kg телесно тегло клиничната продължителност е 110 минути.

Интубация по време на рутинна анестезия

В рамките на 60 секунди след интравенозно приложение на доза от 0,6 mg рокурониев бромид на kg телесно тегло ($2 \times ED_{90}$ при балансирана анестезия), адекватни условия за интубиране могат да се постигнат при почти всички пациенти. При 80% от пациентите условията за интубация са оценени като отлични. В рамките на 2 минути се установява генерализирана мускулна парализа, адекватна за какъвто и да е било вид хирургична процедура. След приложение на 0,45 mg рокурониев бромид на kg телесно тегло приемливите условия за интубация са налице след 90 секунди.



Специална интубация

По време на бърза индукция на анестезия при анестезия с пропофол или фентанил/тиопентал, адекватни условия за интубация се постигат в рамките на 60 секунди съответно при 93% и 96% от пациентите, след прилагане на доза от 1,0 mg рокурониев бромид на kg телесно тегло. От тях 70% са класифицирани като отлични. Клиничната продължителност при тази доза достига 1 час, за което време невромускулният блок може безопасно да бъде преодолян. След доза от 0,6 mg рокурониев бромид на kg телесно тегло, адекватни условия за интубация се постигат в рамките на 60 секунди при съответно 81% и 75% от пациентите по време на бързата индукция с пропофол или фентанил/тиопентал.

Педиатрична популация

Средното време на настъпване на ефект при кърмачета, прохождащи и деца при доза на интубация от 0,6 mg/kg телесно тегло е малко по-кратко, отколкото при възрастни. Сравнение в рамките на групите в педиатричната възраст показва, че средното време на настъпване на ефект при новородени и юноши (1,0 минута) е малко по-дълго, отколкото при кърмачета, прохождащи и деца (съответно 0,4, 0,6 и 0,8 минути). Продължителността на релаксацията и времето до възстановяване имат тенденция да бъдат по-кратки при деца в сравнение с кърмачета и възрастни. Сравнение в рамките на групите в педиатричната възраст показва, че средното време до нова поява на ТЗ е удължено при новородени и кърмачета (съответно 56,7 и 60,7 минути) в сравнение с прохождащи, деца и юноши (съответно 45,4, 37,6 и 42,9 минути).

Средно SD време до начало за настъпване на ефект и клинична продължителност след начална доза за интубация* на рокурониев бромид от 0,6 mg/kg по време на анестезия (поддържаща) със севофлуран/азотен оксид и изофлуран/азотен оксид (педиатрични пациенти) PP група.

	Време до максимален блок** (минути)	Време до повторна поява на ТЗ** (минути)
Новородени (0 -27 дни) n = 10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
Кърмачета 28 дни-2 месеца) n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52)
Прохождащи (3 месеца-23 месеца) n=28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n=27
Деца (2 -11 години) n = 34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
Юноши (12 -17 години) n = 31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n = 30

*Доза рокурониев бромид, приложена на 5 секунди

** Изчислена от края на приложението на доза за интубация рокурониев бромид

Гериатрични пациенти и пациенти със заболяване на черния дроб и жлъчните пътища и/или бъбречна недостатъчност

Продължителността на ефекта на поддържащите дози от 0,15 mg рокурониев бромид на kg телесно тегло би могла до известна степен да бъде по-дълга при анестезия с енфлуран и изофлуран при гериатрични пациенти и при пациенти с чернодробно или бъбречно заболяване (приблизително 20 минути), отколкото при пациенти без увреждане на функциите на екскреторните органи при интравенозна анестезия (приблизително 13 минути) (Вижте също точка 4.2). Не е наблюдавана кумулация на ефекта (прогресивно увеличаване на продължителността на действие) при многократни поддържащи доза на препоръчителното ниво.

Интензивно отделение

След продължителна инфузия в отделението за интензивно лечение, времето за възстановяване на коефициента на train of four до 0,7 зависи от нивото на блокада в края на инфузията. След продължителна инфузия в продължение на 20 часа или повече, медианата (диапазон) на



времето между връщането на T₂ до стимулация train of four и възстановяване на коефициента train of four до 0,7 е приблизително 1,5 (1-5) часа при пациенти без полиорганна недостатъчност и 4 (1-25) часа при пациенти с полиорганна недостатъчност.

Сърдечно-съдова хирургия

При пациенти, планирани за сърдечно-съдова хирургия, най-честите сърдечно-съдови промени по време на началото на максималния блок след получаване на доза от 0,6 -0,9 mg рокурониев бромид на kg телесно тегло са леко и клинично незначимо повишаване на сърдечната честота до 9% и повишаване на средното артериално кръвно налягане до 16% от контролните стойности.

Възстановяване на мускулната релаксация

Действието на рокурониев бромид може да бъде антагонизирано или от сугамадекс, или от ацетилхолинестеразни инхибитори (неостигмин, пиридостигмин или едрофоний). Сугамадекс може да се прилага за рутинно възстановяване (при 1-2 посттетанични потрепвания до повторна поява на T₂) или незабавно възстановяване (3 минути след приложение на рокурониев бромид). Ацетилхолинестеразните инхибитори могат да се прилагат при повторна поява на T₂ или при първите признаци на клинично възстановяване.

5.2 Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение на единична болус доза рокурониев бромид, кривата изразяваща зависимостта на плазмената концентрация от времето преминава през три експоненциални фази. При нормални възрастни средният елиминационен полуживот (95% CI) е 73 (66 -80) минути, (привидният) обем на разпределение в стационарно състояние е 203 (193 -214) ml/kg телесно тегло и плазменият клирънс е 3,7 (3,5-3,9) ml/kg/min .

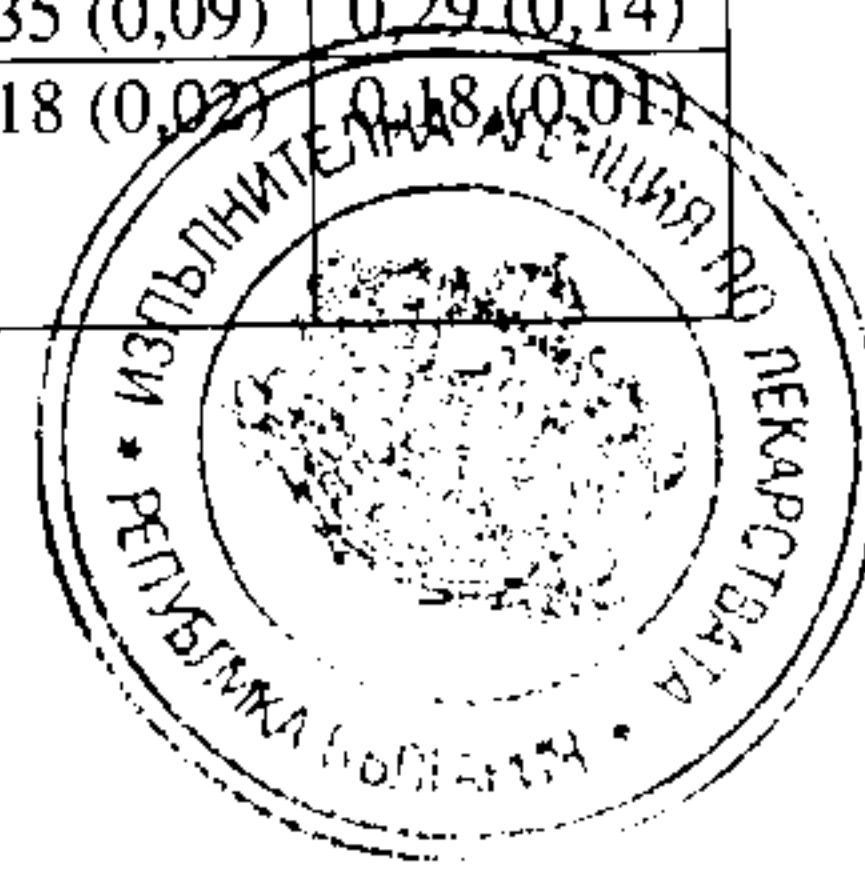
Рокурониевият бромид се екскретира в урината и жлъчката. Екскрецията в урината достига 40% в рамките на 12 -24 часа. След инжектиране на радио-маркирана доза рокурониев бромид, екскрецията на радиоактивния маркер е средно 47% в урината и 43% в изпражненията след 9 дни. Приблизително 50% се откриват като рокурониев бромид. В плазмата не се откриват метаболити.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката (ФК) на рокурониев бромид при педиатрични пациенти (n=146) на възраст от 0 до 17 години е оценена чрез популационен анализ на обобщени фармакокинетични данни от две клинични изпитвания при анестезия със севофлуран (въвеждане) и изофлуран/азотен оксид (поддържане). Установено е, че всички фармакокинетични параметри са правопрпорционални на телесното тегло, което се илюстрира чрез подобен клирънс (1.lg /kg). Обемът на разпределение (l/kg) и елиминационният полуживот (h) намаляват с възрастта (години). Фармакокинетичните параметри за всяка възрастова група в педиатрията са обобщени по-долу:

Изчислени фармакокинетични параметри [средно (SD)] на рокурониев бромид при педиатрични пациенти по време на севофлуран и азотен оксид (индукция) и изофлуран/азотен оксид (поддържаща анестезия)

ФК параметри	Възрастов диапазон на пациента				
	Доносени новородени (0-27 дни)	Кърмачета (28 дни до 2 месеца)	Прохождащи деца (3-23 месеца)	Деца (2-11 години)	Юноши (12-17 години)
CL (l/kg/час)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Обем на разпределение (l/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)



$t_{1/2\beta}$ (час)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)
----------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

Гериатрични пациенти и пациенти със заболяване на черния дроб и/или жлъчните пътища и/или бъбречна недостатъчност

В контролирани проучвания е установено, че плазменият клирънс при гериатрични пациенти и пациенти с бъбречна дисфункция е намален, в повечето проучвания обаче без достигане на ниво на статистическа значимост. При пациенти с чернодробно заболяване средният елиминационен полуживот се удължава с 30 минути и средният плазмен клирънс се намалява с 1 ml/kg/min (вижте точка 4.2).

Отделение интензивни грижи

Когато се прилага като продължителна инфузия за улесняване на механичната вентилация за 20 часа или повече, средният елиминационен полуживот и средният (привиден) обем на разпределение в стационарно състояние се увеличават. Установена е голяма вариабилност между пациентите участвали в контролирани клинични проучвания, свързана с естеството и степента на (множествената) органна недостатъчност и индивидуалните характеристики на пациента. При пациенти с полиорганна недостатъчност са установени среден ($\pm$ SD) елиминационен полуживот от 21,5 ($\pm$ 3,3) часа, (привиден) обем на разпределение в стационарно състояние от 1,5 ($\pm$ 0,8) l/kg и плазмен клирънс от 2,1 ($\pm$ 0,8) ml /kg /min . Вижте също раздел 4.2.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклинични проучвания са наблюдавани клинично незначими ефекти само при дози, надвишаващи много максималната доза прилагана при хора. Няма подходящ животински модел, който да възпроизведе обикновено изключително сложното клинично състояние на пациент в интензивно отделение. Поради това безопасността на употребата на рокурониев бромид за улесняване на механичната вентилация в интензивното отделение се подкрепя главно от резултатите от клинични проучвания..

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев ацетат трихидрат
Натриев хлорид
Ледена оцетна киселина (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Документирана е физическа несъвместимост на рокурониев бромид, при добавяне към разтвори, съдържащи следните активни вещества: амфотерицин В, амоксицилин, азатиоприн, цефазолин, флоксацилин, дексаметазон, диазепам, еноксимон, еритромицин, фамотидин, фуросемид, хидрокортизон натриев сукцинат, инсулин, интралипид, метохекситал, метилпреднизолон, преднизолон натриев сукцинат, тиопентал, триметоприм и ванкомицин.

Рокурониев Ромфарм не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

Ако рокурониев бромид се прилага през същата инфузионна линия, която се използва и за други лекарства, важно е тя да бъде адекватно промита (напр., с 0,9% разтвор на NaCl) между приложението на рокурониев бромид и лекарствени продукти, за които е доказана несъвместимост с рокурониев бромид или за които не е установена съвместимост с рокурониев бромид.



6.3 Срок на годност

Неотворена опаковка: 2 години.

След отваряне на флакона: Използвайте незабавно и изхвърлете неизползваното съдържание.

След разреждане: разреденият продукт (вижте точка 6.6 за подходящи инфузионни носители) трябва да се използва незабавно и всяко неизползвано съдържание трябва да се изхвърли.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C- 8°C).

Неотворените флакони могат да се съхраняват 12 седмици при температура до 30°C. След първото изваждане от хладилника се прилага срок на годност от 12 седмици. Продуктът не може да се върне обратно в хладилника, след като веднъж е държан извън него. Периодът на съхранение не трябва да превишава срока на годност.

За условията на съхранение след първо отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

5 ml разтвор във флакон от прозрачно стъкло, тип I, затворен със сива бромбутилова гумена запушалка и алуминиева обкатка със син пластмасов диск. Всяка картонена кутия съдържа 2 опаковки във вложка от PVC/PET/PE с 5 стъклени флакона, всяка.

10 ml разтвор във флакон от прозрачно стъкло, тип I, затворен със сива бромбутилова гумена запушалка и алуминиева обкатка с червен пластмасов диск. Всяка картонена кутия съдържа 2 опаковки във вложка от PVC/PET/PE с 5 стъклени флакона, всяка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Доказано е, че рокурониевият бромид е съвместим със следните инфузионни носители:

- 0,9% разтвор на натриев хлорид за интравенозна инфузия
- 5% разтвор на глюкоза за интравенозна инфузия
- 5% разтвор на глюкоза и 0,9% разтвор на натриев хлорид за интравенозна инфузия
- Стерилна вода за инжекции
- Разтвор на Рингер лактат

Само за еднократна употреба. Неизползваните разтвори трябва да се изхвърлят. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

S.C. Rompharm Company S.R.L.
Eroilor Street, no. 1A, Otopeni, Ilfov County, 075100,
Румъния

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

