

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ROCUDEM 10 mg / mL, Διάλυμα για ένεση / έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε mL διαλύματος περιέχει 10 mg βρωμιούχο ροκουρόνιο

5 mL διαλύματος για ένεση/έγχυση περιέχει 50 mg βρωμιούχο ροκουρόνιο

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε φύσιγγα/φιαλίδιο περιέχει 8,2 mg ή 0,36 mmol νάτριο

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ένεση/έγχυση

Διαυγές άχρωμο έως ωχροκίτρινο διάλυμα

pH: 3,8 – 4,2

Οσμωτικότητα: 270 – 310 mOsm/kg

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ROCUDEM ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς (από τα τελειόμηνα νεογνά έως τους εφήβους [0 έως < 18 ετών]), ως επικουρικός παράγοντας στη γενική αναισθησία για τη διευκόλυνση της τραχειακής διασωλήνωσης κατά την εισαγωγή στην κλασική αναισθησία και για να προκαλέσει τη γενική χάλαση των μυών κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων. Στους ενήλικες το ROCUDEM χρησιμοποιείται επίσης για τη διευκόλυνση της τραχειακής διασωλήνωσης κατά τη διάρκεια της ταχείας εισαγωγής στην αναισθησία και ως επικουρικός παράγοντας, για βραχυπρόθεσμη χρήση, στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), για τη διευκόλυνση της τραχειακής διασωλήνωσης και του μηχανικού αερισμού.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Όπως ισχύει και με άλλους παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού, το ROCUDEM πρέπει να χορηγείται από ή μόνο υπό την επίβλεψη έμπειρου ιατρού με εξουκείωση στη δράση και τη χρήση τέτοιων παραγόντων.

Όπως ισχύει και με άλλους παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού, η δοσολογία του ROCUDEM θα πρέπει να εξατομικεύεται σε κάθε ασθενή. Για τον καθορισμό της δόσης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η χρησιμοποιούμενη μέθοδος αναισθησίας και η αναμενόμενη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, η μέθοδος καταστολής και η αναμενόμενη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, η πιθανή αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα που χορηγούνται ταυτόχρονα καθώς και η κατάσταση του ασθενή.

Για την εκτίμηση του νευρομυϊκού αποκλεισμού και την ανάκτησης της μυϊκής λειτουργίας συνιστάται η χρήση κατάλληλης τεχνικής παρακολούθησης της νευρομυϊκής λειτουργίας.

Τα εισπνεόμενα αναισθητικά ενισχύουν τη δράση του νευρομυϊκού αποκλεισμού του ROCUDEM. Η ενίσχυση αυτή αποκτά κλινική σημασία κατά τη διάρκεια της αναισθησίας όταν τα εισπνεόμενα αναισθητικά έχουν φτάσει τις συγκεντρώσεις του ιστού που απαιτούνται για την αλληλεπίδραση. Συνεπώς, κατά τη διάρκεια επεμβάσεων που διαρκούν περισσότερο από μια ώρα, υπό εισπνεόμενη αναισθησία, θα πρέπει να χορηγούνται χαμηλότερες δόσεις συντήρησης ROCUDEM, είτε τηρώντας μεγαλύτερα μεσοδιαστήματα μεταξύ των δόσεων είτε μειώνοντας το ρυθμό έγχυσης (βλ. Παράγραφο 4.5).

Στους ενήλικες, οι ακόλουθες συστάσεις ως προς τη δοσολογία χρησιμεύουν ως γενικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη διασωλήνωση της τραχείας και τη χάλαση των μυών σε χειρουργικές επεμβάσεις μικρής ως μεγάλης διάρκειας και για βραχυπρόθεσμη χρήση σε εντατική θεραπεία.

Χειρουργικές Διαδικασίες

Τραχειακή διασωλήνωση

Η συνήθης δόση διασωλήνωσης κατά την εισαγωγή στην κλασική αναισθησία είναι 0,6 mg/kg βρωμιούχου ροκουρόνιου, μετά την οποία επιτυγχάνονται ικανοποιητικές συνθήκες διασωλήνωσης εντός 60 δευτερολέπτων σε όλους σχεδόν τους ασθενείς. Για τη διευκόλυνση της τραχειακής διασωλήνωσης κατά την ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία, συνιστάται 1,0 mg/kg βρωμιούχου ροκουρόνιου, μετά τη χορήγηση του οποίου επιτυγχάνονται επίσης ικανοποιητικές συνθήκες διασωλήνωσης εντός 60 δευτερολέπτων σε όλους σχεδόν τους ασθενείς. Εάν χρησιμοποιηθεί δοσολογία 0,6 mg/kg βρωμιούχου ροκουρόνιου για ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία, συνιστάται η διασωλήνωση του ασθενή 90 δευτερόλεπτα μετά τη χορήγηση βρωμιούχου ροκουρόνιου.

Καισαρική τομή

Δοσολογίες 0,6 mg/kg βρωμιούχου ροκουρόνιου δεν έχουν καμία επίδραση στη βαθμολογία Apgar, στον εμβρυϊκό μυϊκό τόνο ή στην καρδιοαναπνευστική προσαρμογή. Έχει αποδειχθεί σε δείγματα αίματος ομφάλιου λώρου, ότι μόνο περιορισμένες ποσότητες βρωμιούχου ροκουρόνιου διαπερνούν τον πλακούντα, οι οποίες δεν οδηγούν σε κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες στο νεογνό.

Δοσολογίες 1 mg/kg έχουν διερευνηθεί κατά τη διάρκεια της ταχείας εισαγωγής στην αναισθησία, αλλά όχι σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καισαρική τομή.

Υψηλότερες δόσεις

Σε περίπτωση που υπάρχει λόγος χορήγησης υψηλότερων δοσολογιών: ασθενείς έλαβαν αρχικές δοσολογίες μέχρι 2 mg/kg βρωμιούχου ροκουρόνιου χωρίς καμία ανεπιθύμητη ενέργεια από το καρδιαγγειακό σύστημα. Η χρήση των υψηλότερων αυτών δοσολογιών μειώνει τον χρόνο έναρξης της δράσης και αυξάνει τη διάρκειά της (βλέπε παράγραφο 5.1).

Δοσολογία συντήρησης

Η συνιστώμενη δοσολογία συντήρησης είναι 0,15 mg/kg βρωμιούχου ροκουρόνιου. Σε περίπτωση αναισθησίας μακροχρόνιας διάρκειας με εισπνεόμενο αναισθητικό, η δοσολογία θα πρέπει να μειωθεί σε 0,075 – 0,1 mg/kg βρωμιούχου ροκουρόνιου. Οι δόσεις συντήρησης είναι προτιμότερο να δίνονται όταν το ύψος της νευρικής σύσπασης έχει επανέλθει στο 25 % της τιμής αναφοράς ή όταν υπάρχουν 2 έως 3 αποκρίσεις σε διέγερση τύπου TOF (σειρά τεσσάρων απλών διεγέρσεων).

Συνεχής έγχυση

Εάν το βρωμιούχο ροκουρόνιο δοθεί με συνεχή έγχυση, συνιστάται η έναρξη με μία αρχική δόση εφόδου (bolus) 0,6 mg/kg βρωμιούχου ροκουρόνιου. Η χορήγηση με συνεχή έγχυση μπορεί να ξεκινήσει όταν το ύψος της νευρικής σύσπασης αρχίζει να αποκαθίσταται. Ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να ρυθμίζεται έτσι, ώστε η συσπαστική απόκριση να διατηρείται στο 10% της τιμής αναφοράς και να διατηρούνται 1 έως 2 αποκρίσεις στη διέγερση TOF. Στους ενήλικες υπό ενδοφλέβια αναισθησία, αυτό ισοδυναμεί με ρυθμό έγχυσης που κυμαίνεται από 0,3 έως 0,6 mg/kg/h ενώ, υπό αναισθησία με εισπνεόμενα αναισθητικά, ο ρυθμός έγχυσης κυμαίνεται από 0,3 έως 0,4 mg/kg/h. Συνιστάται συνεχής παρακολούθηση του νευρομυϊκού αποκλεισμού, καθώς οι απαιτήσεις του ρυθμού έγχυσης ποικίλουν από ασθενή σε ασθενή και εξαρτώνται από τη μέθοδο αναισθησίας που χρησιμοποιείται.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Για νεογνά (0 – 27 ημερών), βρέφη (28 ημερών – 2 μηνών), νήπια (3 – 23 μηνών), παιδιά (2 – 11 ετών) και εφήβους (12 – 17 ετών), η συνιστώμενη δόση διασωλήνωσης κατά την κλασική αναισθησία και η δόση συντήρησης είναι παρόμοιες με εκείνες των ενηλίκων. Ωστόσο, η διάρκεια της δράσης της εφάπαξ δόσης διασωλήνωσης πρόκειται να είναι μεγαλύτερη στα νεογνά και τα βρέφη από ότι στα παιδιά (βλέπε παράγραφο 5.1).

Κατά τη συνεχή έγχυση στους παιδιατρικούς ασθενείς, ο ρυθμός έγχυσης, με εξαίρεση τα παιδιά (2 – 11 ετών), είναι ίδιοι με των ενηλίκων. Για τα παιδιά ηλικίας 2 – 11 ετών μπορεί να είναι απαραίτητος υψηλότερος ρυθμός έγχυσης.

Επομένως, η αρχική δοσολογία για τα παιδιά (2 – 11 ετών) είναι ίδια με των ενηλίκων και θα πρέπει ακολούθως να ρυθμίζεται έτσι ώστε η συσπαστική απόκριση να διατηρείται στο 10% της τιμής αναφοράς ή 1 έως 2 αποκρίσεις στη διέγερση TOF.

Η εμπειρία με το βρωμιούχο ροκουρόνιο στην ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι περιορισμένη. Επομένως το βρωμιούχο ροκουρόνιο δεν συνιστάται για τη διευκόλυνση των συνθηκών τραχειακής διασωλήνωσης κατά την ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς και ασθενείς με ηπατική νόσο και/ή νόσο των χοληφόρων και/ή νεφρική ανεπάρκεια

Η καθιερωμένη δόση διασωλήνωσης σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με ηπατική νόσο και/ή νόσο των χοληφόρων και/ή νεφρική ανεπάρκεια κατά την εισαγωγή στην κλασική αναισθησία είναι 0,6 mg/kg βρωμιούχου ροκουρόνιου. Σε ασθενείς για τους οποίους αναμένεται παρατεταμένη διάρκεια δράσης, θα πρέπει να εξετάζεται δοσολογία 0,6 mg/kg βρωμιούχου ροκουρόνιου κατά την ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία. Ανεξάρτητα από την εφαρμοζόμενη τεχνική αναισθησίας, η συνιστώμενη δοσολογία συντήρησης σε αυτούς τους ασθενείς είναι 0,075 – 0,1 mg/kg βρωμιούχου ροκουρόνιου και ο συνιστώμενος ρυθμός έγχυσης είναι 0,3 – 0,4 mg/kg/h (βλέπε «Συνεχής έγχυση» και επίσης παράγραφο 4.4).

Υπέρβαροι και παχύσαρκοι ασθενείς

Σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς (οριζόμενοι ως ασθενείς με σωματικό βάρος 30 % ή και περισσότερο από το ιδανικό) οι δόσεις θα πρέπει να μειώνονται και να υπολογίζονται με βάση το ιδανικό σωματικό βάρος.

Βραχυπρόθεσμη χρήση στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Τραχειακή διασωλήνωση

Για την τραχειακή διασωλήνωση, θα πρέπει να ισχύουν οι ίδιες δοσολογικές συστάσεις όπως στις χειρουργικές διαδικασίες.

Δοσολογία συντήρησης

Συνιστάται η χρήση μίας αρχικής δόσης εφόδου (bolus) 0,6 mg/kg βρωμιούχου ροκουρόνιου,

ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση, μόλις το ύψος της νευρικής σύσπασης έχει επανέλθει στο 10% ή όταν υπάρχουν 1 έως 2 συσπάσεις σε διέγερση τύπου TOF. Η δοσολογία θα πρέπει πάντοτε να τιτλοποιείται ως προς τη δράση της στον συγκεκριμένο ασθενή. Ο συνιστώμενος αρχικός ρυθμός έγχυσης για τη διατήρηση του νευρομυϊκού αποκλεισμού στο 80 – 90 % (1 έως 2 συσπάσεις σε διέγερση TOF) σε ενήλικες ασθενείς είναι 0,3 – 0,6 mg/kg/h κατά τη διάρκεια της πρώτης ώρας χορήγησης, ο οποίος θα χρειαστεί να μειωθεί κατά τη διάρκεια των επόμενων 6 – 12 ωρών, ανάλογα με την απόκριση του ασθενούς. Κατόπιν, οι απαιτήσεις της ατομικής δόσης παραμένουν σχετικά σταθερές. Η χρήση του ROCUDEM πρέπει να είναι βραχυπρόθεσμη ωστόσο η συνολική διάρκεια θεραπείας δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 7 ημέρες, λόγω έλλειψης επαρκών μακροπρόθεσμων δεδομένων.

Σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκε μία μεγάλη διακύμανση των ρυθμών έγχυσης. Οι μέσοι ρυθμοί έγχυσης κυμαίνονταν από 0,2 έως 0,5 mg/kg/h, ανάλογα με τη φύση και την έκταση της ανεπάρκειας του(ων) οργάνου(ων), την ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή και την κατάσταση του κάθε ασθενή. Προκειμένου να ανταποκρίνεται στις ανάγκες του κάθε ασθενή όσο το δυνατόν περισσότερο, συνιστάται έντονα η παρακολούθηση της νευρομυϊκής μεταβίβασης. Έχει διερευνηθεί η χορήγηση για διάστημα μέχρι 7 ημέρες.

Ειδικόι πληθυσμοί

Το ROCUDEM δεν συνιστάται για τη διευκόλυνση του μηχανικού αερισμού σε παιδιατρικούς και ηλικιωμένους ασθενείς, λόγω της έλλειψης δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

Τρόπος χορήγησης

Το ROCUDEM χορηγείται ενδοφλέβια είτε ως ένεση εφόδου (bolus) είτε ως συνεχή έγχυση (βλέπε παράγραφο 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο ροκουρόνιο ή στο ιόν βρωμίου ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καθώς το βρωμιούχο ροκουρόνιο προκαλεί παράλυση των αναπνευστικών μυών, στους ασθενείς στους οποίους χορηγείται ο συγκεκριμένος παράγοντας, θα πρέπει να υπάρχει υποστήριξη με μηχανικό αερισμό, έως ότου αποκατασταθεί επαρκώς η αυτόματη αναπνοή. Όπως με όλα τα μυοχαλαρωτικά, πρέπει να γίνεται μία πρώτη αξιολόγηση για να διαπιστωθεί εάν αναμένεται να υπάρξουν δυσκολίες κατά τη διασωλήνωση, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιείται για την ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία. Στην περίπτωση δυσκολίας κατά τη διασωλήνωση, που μπορεί να οδηγήσει στην κλινική ανάγκη για άμεση αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού επαγόμενου από το ροκουρόνιο, θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση της σουγκαμμαντέξης.

Όπως και με άλλους παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού, έχει αναφερθεί υπολειπόμενος κουραρισμός με τη χρήση του βρωμιούχου ροκουρόνιου. Για να αποφευχθούν επιπλοκές προερχόμενες από τον υπολειπόμενο κουραρισμό, συνιστάται να γίνεται αποσωλήνωση μόνο αφού ο ασθενής έχει επανέλθει σε ικανοποιητικό βαθμό από τον νευρομυϊκό αποκλεισμό. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (65 ετών και άνω) ενδέχεται να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο υπολειπόμενου νευρομυϊκού αποκλεισμού. Άλλοι παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν υπολειπόμενο κουραρισμό μετά την αποσωλήνωση κατά τη μετεγχειρητική φάση (όπως αλληλεπιδράσεις φαρμάκων ή κατάσταση του ασθενούς) θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη. Εάν η σουγκαμμαντέξη ή άλλος ανταγωνιστής (π.χ. ένας αναστολέας ακετυλχολινεστεράσης) δεν χρησιμοποιούνται στη συνήθη κλινική πρακτική, θα πρέπει να

εξετάζεται η χρήση τους, ειδικά στις περιπτώσεις εκείνες όπου είναι πιο πιθανό να συμβεί υπολειπόμενος κουραρισμός.

Μετά τη χορήγηση παραγόντων νευρομυϊκού αποκλεισμού μπορεί να εμφανιστούν αναφυλακτικές αντιδράσεις. Πρέπει πάντα να λαμβάνονται προφυλάξεις για την αντιμετώπιση τέτοιων αντιδράσεων. Καθώς έχει αναφερθεί διασταυρούμενη αλλεργική αντίδραση-υπερευαισθησία μεταξύ των παραγόντων νευρομυϊκού αποκλεισμού πρέπει να δίνεται μεγάλη προσοχή, ιδιαίτερα στη περίπτωση όπου ο ασθενής έχει εμφανίσει προηγούμενες αναφυλακτικές αντιδράσεις με παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού. Δεδομένου ότι είναι γνωστό ότι οι παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού μπορούν να προκαλέσουν την απελευθέρωση ισταμίνης, τόσο τοπικά στο σημείο της ένεσης όσο και συστηματικά, η έναρξη του κνησμού και του ερυθήματος στο σημείο της ένεσης και/ή οι συστηματικές ισταμινοειδείς (αναφυλακτοειδείς) αντιδράσεις θα πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψη κατά τη χορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων. Σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκε μικρή μόνο αύξηση των μέσων επιπέδων ισταμίνης στο πλάσμα μετά από ταχεία χορήγηση (bolus) δόσης εφόδου βρωμιούχου ροκουρόνιου 0,3 – 0,9 mg/kg.

Γενικά, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παρατεταμένης παράλυσης και/ή μυϊκής αδυναμίας μετά από μακροχρόνια χρήση μυοχαλαρωτικών στη ΜΕΘ. Προκειμένου να προληφθεί πιθανή παράταση του νευρομυϊκού αποκλεισμού και/ή υπερδοσολογία, συνιστάται ιδιαίτερος να παρακολουθείται ο νευρομυϊκός αποκλεισμός κατά τη διάρκεια της χρήσης μυοχαλαρωτικών παραγόντων. Επίσης, είναι σημαντικό οι ασθενείς να λαμβάνουν κατά τη διάρκεια του νευρομυϊκού αποκλεισμού επαρκή αναλγησία και καταστολή. Επιπλέον, οι δόσεις θα πρέπει να τιτλοποιούνται ως προς το αποτέλεσμα σε κάθε ασθενή από, ή υπό την επίβλεψη έμπειρου ιατρού με εξοικείωση στη δράση μυοχαλαρωτικών καθώς και υπό κατάλληλες τεχνικές νευρομυϊκής παρακολούθησης.

Μυοπάθεια έχει αναφερθεί συχνά μετά από μακροχρόνια χορήγηση άλλων μη αποπολωτικών παραγόντων νευρομυϊκού αποκλεισμού στη ΜΕΘ, σε συνδυασμό με θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Συνεπώς, το χρονικό διάστημα χρήσης μυοχαλαρωτικών θα πρέπει να περιορίζεται όσο το δυνατόν περισσότερο, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα και κορτικοστεροειδή.

Εάν για τη διασωλήνωση χρησιμοποιείται σουξαμεθόνιο, συνιστάται να μη χορηγείται το βρωμιούχο ροκουρόνιο μέχρι ο ασθενής να ανακάμψει από τον νευρομυϊκό αποκλεισμό που προκλήθηκε από το σουξαμεθόνιο.

Επειδή το βρωμιούχο ροκουρόνιο χρησιμοποιείται πάντα μαζί με άλλα φάρμακα και λόγω του κινδύνου κακοήθους υπερθερμίας κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, ακόμα και απουσία γνωστών εκλυτικών παραγόντων, οι γιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν τα πρώιμα συμπτώματα, την επιβεβαιωτική διάγνωση και τη θεραπεία της κακοήθους υπερθερμίας, πριν από την έναρξη της αναισθησίας. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι το βρωμιούχο ροκουρόνιο δεν αποτελεί εκλυτικό παράγοντα της κακοήθους υπερθερμίας. Σπάνιες περιπτώσεις κακοήθους υπερθερμίας με βρωμιούχο ροκουρόνιο έχουν παρατηρηθεί κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία, ωστόσο η αιτιολογική συσχέτιση δεν έχει αποδειχθεί.

Οι ακόλουθες συνθήκες μπορεί να επηρεάσουν την φαρμακοκινητική και/ή την φαρμακοδυναμική του βρωμιούχου ροκουρόνιου:

Ηπατική νόσος και/ή νόσος των χοληφόρων και νεφρική ανεπάρκεια

Επειδή το ροκουρόνιο απεκκρίνεται στα ούρα και τη χολή, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κλινικά σημαντική ηπατική νόσο και/ή νόσο των χοληφόρων και/ή νεφρική ανεπάρκεια. Σε αυτές τις ομάδες ασθενών έχει παρατηρηθεί παράταση της δράσης μετά από χορήγηση δόσεων 0,6 mg/kg βρωμιούχου ροκουρόνιου.

Παρατεταμένος χρόνος κυκλοφορίας

Συνθήκες στις οποίες εμφανίζεται παρατεταμένος χρόνος κυκλοφορίας, όπως καρδιαγγειακές διαταραχές, μεγάλη ηλικία και δημιουργία οιδήματος σχετιζόμενο με αυξημένο όγκο κατανομής, μπορεί να προκαλέσουν καθυστέρηση της έναρξης της δράσης. Η διάρκεια δράσης μπορεί επίσης να παραταθεί εξαιτίας της μειωμένης κάθαρσης του πλάσματος.

Νευρομυϊκές διαταραχές

Όπως και με τους άλλους παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού, το βρωμιούχο ροκουρόνιο θα πρέπει να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς με νευρομυϊκές διαταραχές ή μετά από πολιομυελίτιδα, καθώς σε αυτές τις περιπτώσεις η απόκριση στους παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού μπορεί να έχει μεταβληθεί σημαντικά. Το μέγεθος και η φύση αυτής της μεταβολής μπορεί να διαφέρουν σημαντικά. Σε ασθενείς με μυασθένεια gravis ή μυασθενικό (Eaton-Lambert) σύνδρομο, μικρές δόσεις βρωμιούχου ροκουρόνιου μπορεί να έχουν ισχυρή δράση. Σε αυτές τις καταστάσεις, η δόση του βρωμιούχου ροκουρόνιου θα πρέπει να τιτλοποιείται ως προς την απόκριση.

Υποθερμία

Σε χειρουργικές επεμβάσεις υπό συνθήκες υποθερμίας, η δράση νευρομυϊκού αποκλεισμού του βρωμιούχου ροκουρόνιου αυξάνεται και η διάρκειά της παρατείνεται.

Παχυσαρκία

Όπως και άλλοι παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού, το βρωμιούχο ροκουρόνιο ενδέχεται να επιδείξει παρατεταμένη διάρκεια δράσης και παρατεταμένο χρόνο αυτόματης ανάνηψης σε παχύσαρκους ασθενείς, όταν οι χορηγούμενες δόσεις υπολογίζονται επί του πραγματικού σωματικού βάρους.

Εγκαύματα

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με εγκαύματα αναπτύσσουν ανοχή στα μη αποπολωτικά μυοχλωρωτικά. Συνιστάται η δόση να τιτλοποιείται ως προς την επίδραση.

Θεραπεία με άλατα μαγνησίου κατά την τοξιναιμία της κήσης

Καθώς τα άλατα μαγνησίου ενισχύουν τον νευρομυϊκό αποκλεισμό, η αναστροφή του μετά από χορήγηση παραγόντων νευρομυϊκού αποκλεισμού σε γυναίκες ασθενείς που υποβάλλονται σε αγωγή με άλατα μαγνησίου για την τοξιναιμία της κήσης μπορεί να καθυστερήσει ή να είναι ανεπαρκής. Επομένως, η δόση του βρωμιούχου ροκουρόνιου σε αυτές τις ασθενείς θα πρέπει να μειωθεί και να τιτλοποιηθεί ως προς την συσπαστική απόκριση.

Συνθήκες που μπορεί να αυξήσουν τη δράση του βρωμιούχου ροκουρόνιου

Υποκαλιαιμία (π.χ. μετά από σοβαρό έμετο, διάρροια και θεραπεία με διουρητικά), υπερμαγνησισαιμία, υπασβεστιαίμια (μετά από μαζικές μεταγγίσεις), υποπρωτεϊναιμία, αφυδάτωση, οξέωση, υπερκαπνία, καχεξία.

Σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές, μεταβολές του pH αίματος ή αφυδάτωση θα πρέπει να διορθώνονται, όταν είναι δυνατόν, πριν από τη χορήγηση βρωμιούχου ροκουρόνιου.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο/φύσιγγα, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Έχει δειχθεί ότι τα ακόλουθα φάρμακα επηρεάζουν το μέγεθος και/ή τη διάρκεια της δράσης των μη αποπολωτικών παραγόντων νευρομυϊκού αποκλεισμού:

Αύξηση της δράσης

- αλογονωμένα πτητικά αναισθητικά ενισχύουν τον νευρομυϊκό αποκλεισμό του βρωμιούχου ροκουρόνιου. Το αποτέλεσμα γίνεται εμφανές μόνο με τη δόση συντήρησης (βλέπε παράγραφο 4.2). Επίσης η αναστροφή του αποκλεισμού μπορεί να ανασταλεί με αναστολείς της ακετυλχολινεστεράσης.
- Μετά από διασωλήνωση με σουξαμεθόνιο (βλέπε παράγραφο 4.4).
- Μακροχρόνια ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών και βρωμιούχου ροκουρόνιου στη ΜΕΘ μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τον παρατεταμένο νευρομυϊκό αποκλεισμό ή την εμφάνιση μυοπάθειας (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.8).

Άλλα φάρμακα

- αντιβιοτικά: αμινογλυκοσίδες και πολυπεπτιδικά αντιβιοτικά, λινκοσαμίδες και ακυλαμινο-πενικιλίνες.
- διουρητικά, κινιδίνη και το ισομερές της η κινίνη, άλατα μαγνησίου, παράγοντες αποκλεισμού διαύλων ασβεστίου, άλατα λιθίου, τοπικά αναισθητικά (ενδοφλέβια λιδοκαΐνη και επισκληρίδιος βουπιβακαΐνη) και οξεία χορήγηση φαινυτοΐνης και β-αποκλειστών.

Επανακουραρισμός έχει αναφερθεί μετά από μετεγχειρητική χορήγηση αμινογλυκοσίδης, λινκοσαμίδης, πολυπεπτιδικών αντιβιοτικών, ακυλαμινο-πενικιλινών, κινιδίνης, κινίνης και αλάτων μαγνησίου (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μείωση της δράσης

- προηγούμενη χρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών, φαινυτοΐνης ή καρβαμαζεπίνης.
- αναστολείς πρωτεασών (γαμπεξάτη, ουλιναστατίνη).

Μεταβλητή δράση

- η χορήγηση άλλων μη αποπολωτικών παραγόντων νευρομυϊκού αποκλεισμού σε συνδυασμό με βρωμιούχο ροκουρόνιο μπορεί να προκαλέσει ενίσχυση ή εξασθένηση του νευρομυϊκού αποκλεισμού, ανάλογα με τη σειρά χορήγησης και τον χρησιμοποιούμενο παράγοντα νευρομυϊκού αποκλεισμού.
- το σουξαμεθόνιο, όταν χορηγείται μετά από βρωμιούχο ροκουρόνιο, μπορεί να προκαλέσει ενίσχυση ή εξασθένηση της δράσης νευρομυϊκού αποκλεισμού.

Επίδραση του βρωμιούχου ροκουρόνιου σε άλλα φάρμακα

- το βρωμιούχο ροκουρόνιο, συνδυαζόμενο με λιδοκαΐνη, μπορεί να προκαλέσει ταχύτερη έναρξη δράσης της λιδοκαΐνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης. Οι αλληλεπιδράσεις που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες και αναφέρθηκαν παραπάνω καθώς και οι ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση (βλέπε παράγραφο 4.4) θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη στους παιδιατρικούς ασθενείς.

4.6 Γονιμότητα κύηση και γαλουχία

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την επίδραση του βρωμιούχου ροκουρόνιου στη γονιμότητα.

Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για έκθεση κατά την εγκυμοσύνη στο βρωμιούχο ροκουρόνιο. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς δράσεις όσον αφορά στην κύηση, στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, στον τοκετό ή στην ανάπτυξη μετά τον τοκετό. Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν το βρωμιούχο ροκουρόνιο χρησιμοποιείται σε έγκυες γυναίκες.

Καισαρική τομή

Το βρωμιούχο ροκουρόνιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέρος της τεχνικής ταχείας εισαγωγής στην αναισθησία σε ασθενείς οι οποίες υποβάλλονται σε καισαρική τομή, με την προϋπόθεση ότι δεν αναμένονται δυσκολίες κατά τη διασωλήνωση και ότι χορηγείται επαρκής δόση αναισθητικού παράγοντα ή μετά από διασωλήνωση διευκολυνόμενη με σουξαμεθόνιο. Το βρωμιούχο ροκουρόνιο, χορηγούμενο σε δόσεις 0,6 mg/kg, έχει φανεί ότι είναι ασφαλές σε επίτοκες γυναίκες που υποβάλλονται σε καισαρική τομή. Το βρωμιούχο ροκουρόνιο δεν επηρεάζει τη βαθμολογία με βάση την κλίμακα Apgar, τον εμβρυικό μυϊκό τόνο, ούτε την καρδιοαναπνευστική προσαρμογή του νεογέννητου. Από δείγματα αίματος ομφάλιου λώρου, φαίνεται ότι υπάρχει μόνο περιορισμένη μεταφορά του βρωμιούχου ροκουρόνιου διαμέσου του πλακούντα, η οποία δεν οδηγεί σε εμφάνιση κλινικών ανεπιθύμητων ενεργειών στο νεογνό.

Σημείωση 1: έχουν διερευνηθεί δόσεις 1,0 mg/kg κατά την ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία, αλλά όχι σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καισαρική τομή. Επομένως σε αυτήν την ομάδα ασθενών συνιστάται μόνο η δόση των 0,6 mg/kg.

Σημείωση 2: η αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού που επάγεται από παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού σε ασθενείς που λαμβάνουν άλατα μαγνησίου για την τοξιναιμία της κύησης μπορεί να ανασταλεί ή να μην είναι ικανοποιητική επειδή τα άλατα μαγνησίου ενισχύουν τον νευρομυϊκό αποκλεισμό. Επομένως, σε αυτούς τους ασθενείς η δοσολογία του βρωμιούχου ροκουρόνιου θα πρέπει να μειώνεται και να τιτλοποιείται ως προς τη συσπαστική απόκριση.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το βρωμιούχο ροκουρόνιο απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει μη σημαντικά επίπεδα βρωμιούχου ροκουρόνιου στο μητρικό γάλα. Το βρωμιούχο ροκουρόνιο θα πρέπει να χορηγείται σε θηλάζουσες μητέρες μόνο όταν ο θεράπων γιατρός αποφασίσει ότι τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Αφού το βρωμιούχο ροκουρόνιο χρησιμοποιείται κατά τη γενική αναισθησία, θα πρέπει να λαμβάνονται τα συνήθη προληπτικά μέτρα μετά από γενική αναισθησία για περιπατητικούς ασθενείς.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου περιλαμβάνουν άλγος/αντίδραση στο σημείο της ένεσης, μεταβολές των ζωτικών σημείων και παρατεταμένο νευρομυϊκό αποκλεισμό. Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία είναι οι «αναφυλακτικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις» και τα σχετιζόμενα συμπτώματα. Βλέπε επίσης τις επεξηγήσεις κάτω από τον πίνακα.

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Προτιμώμενος όρος ¹		
		Όχι συχνή/σπάνια ² ($< 1/100$ έως $\geq 1/10.000$)	Πολύ σπάνια ² ($< 1/10.000$)

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία Αναφυλακτική αντίδραση Αναφυλακτοειδής αντίδραση Αναφυλακτική καταπληξία Αναφυλακτοειδής καταπληξία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Χαλαρή παράλυση	
Καρδιακές διαταραχές	Ταχυκαρδία		Σύνδρομο Kounis
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση	Κυκλοφορική κατάρρευση και καταπληξία Εξάνθεις	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα		Βρογχόσπασμος	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Αγγειοοίδημα Κνίδωση Εξάνθημα Ερυθθηματώδες εξάνθημα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του		Μυϊκή αδυναμία ³ μυοπάθεια από στερεοειδη ³	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Φάρμακο μη αποτελεσματικό Δράση φαρμάκου/θεραπευτική απόκριση μειωμένη Δράση φαρμάκου/θεραπευτική απόκριση αυξημένη Άλγος της θέσης ένεσης Αντίδραση της θέσης ένεσης	Οίδημα προσώπου	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Παρατεταμένος νευρομυϊκός αποκλεισμός Καθυστερημένη ανάνηψη από αναισθησία	Επιπλοκή από τους αεραγωγούς λόγω αναισθησίας	

¹ Οι συχνότητες είναι εκτιμήσεις που προέρχονται από αναφορές παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία και από δεδομένα από τη γενική βιβλιογραφία.

² Δεν μπορεί να γίνει ακριβής εκτίμηση συχνότητας με τα δεδομένα που προέρχονται από την μετά την κυκλοφορία παρακολούθηση. Για τον λόγο αυτόν, η αναφερόμενη συχνότητα διαχωρίστηκε σε δύο αντί των πέντε κατηγοριών.

³ Μετά από μακροχρόνια χρήση στη ΜΕΘ.

Κατηγοριοποιημένες ανεπιθύμητες ενέργειες

Αναφυλακτικές αντιδράσεις

Έστω πολύ σπάνια, έχουν αναφερθεί σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις με παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού, συμπεριλαμβανομένου του βρωμιούχου ροκουρόνιου.

Οι αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις περιλαμβάνουν συμπτώματα όπως βρογχόσπασμος, καρδιαγγειακές (π.χ. υπόταση, ταχυκαρδία, κυκλοφορική κατάρριψη - καταπληξία) και δερματικές (π.χ. αγγειοοίδημα, κνίδωση) μεταβολές. Σε κάποιες περιπτώσεις οι αντιδράσεις αυτές, υπήρξαν θανατηφόρες. Οι αντιδράσεις αυτές λόγω της πιθανής σοβαρότητας, θα πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψη και θα πρέπει τηρούνται και οι απαραίτητες προφυλάξεις (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Απελευθέρωση ισταμίνης και ισταμινοειδείς αντιδράσεις

Εφόσον είναι γνωστό ότι οι παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού μπορεί να προκαλέσουν απελευθέρωση ισταμίνης, τόσο τοπικά στο σημείο της ένεσης όσο και συστηματικά, η έναρξη του κνησμού και του ερυθήματος στο σημείο της ένεσης και/ή συστηματικές ισταμινοειδείς (αναφυλακτοειδείς) αντιδράσεις (βλέπε επίσης “Αναφυλακτικές αντιδράσεις” πιο πάνω) θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη κατά τη χορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Σε κλινικές μελέτες έχει παρατηρηθεί μόνο μία μικρή αύξηση στα μέσα επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα μετά από ταχεία χορήγηση (bolus) δόσης εφόδου της τάξεως των 0,3 – 0,9 mg/kg βρωμιούχου ροκουρόνιου.

Παρατεταμένος νευρομυϊκός αποκλεισμός

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της κατηγορίας των παραγόντων νευρομυϊκού αποκλεισμού αφορά την παράταση της φαρμακολογικής δράσης πέραν της χρονικής περιόδου που απαιτείται. Η σοβαρότητα μπορεί να ποικίλει από αδυναμία σκελετικών μυών έως σοβαρή και παρατεταμένη παράλυση σκελετικών μυών, που μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική ανεπάρκεια ή άπνοια.

Μυοπάθεια

Μυοπάθεια έχει αναφερθεί μετά τη χρήση στη ΜΕΘ διάφορων παραγόντων νευρομυϊκού αποκλεισμού σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Κατά τη διάρκεια της ταχείας εισαγωγής στην αναισθησία, έχει αναφερθεί άλγος στο σημείο της ένεσης, κυρίως όταν ο ασθενής δεν έχει ακόμη πλήρως αναισθητοποιηθεί και ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιείται προποφόλη ως παράγοντας εισαγωγής στην αναισθησία. Σε κλινικές μελέτες, έχει παρατηρηθεί άλγος στο σημείο της ένεσης στο 16% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία με προποφόλη και σε λιγότερο από το 0,5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία με φαιντανύλη και θειοπεντάλη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μετα-ανάλυση αποτελεσμάτων από 11 κλινικές μελέτες με βρωμιούχο ροκουρόνιο (έως και 1 mg / kg) σε παιδιατρικούς ασθενείς (n=704), έδειξε ότι εμφανίστηκε ταχυκαρδία ως ανεπιθύμητη ενέργεια με συχνότητα 1,4%.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από

τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Για την Ελλάδα: στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284 ΤΚ 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

Για την Κύπρο: στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας και παρατεταμένου νευρομυϊκού αποκλεισμού, ο ασθενής θα πρέπει να παραμείνει σε μηχανικό αερισμό και καταστολή. Σε αυτή την περίπτωση υπάρχουν δύο επιλογές για την αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού:

(1) Στους ενήλικες, η σουγκαμμαντέξη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αναστροφή έντονου (ολικού) και εν τω βάθει αποκλεισμού. Η δοσολογία της σουγκαμμαντέξης που πρέπει να χορηγηθεί εξαρτάται από την ένταση του νευρομυϊκού αποκλεισμού.

(2) Ένας αναστολέας της ακετυλχολινεστεράσης, (π.χ. νεοστιγμίνη, εδροφόνιο, πυριδοστιγμίνη) ή σουγκαμμαντέξη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί αφού αρχίσει η αυτόματη ανάνηψη και θα πρέπει να χορηγηθεί στη σωστή δοσολογία. Εάν η χορήγηση ενός αναστολέα της ακετυλχολινεστεράσης δεν επιτυγχάνει την αναστροφή της νευρομυϊκής δράσης του βρωμιούχου ροκουρόνιου, ο αερισμός πρέπει να συνεχιστεί μέχρι να αποκατασταθεί η αυτόματη αναπνοή. Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση ενός αναστολέα ακετυλχολινεστεράσης μπορεί να είναι επικίνδυνη.

Σε μελέτες σε πειραματόζωα, σοβαρή διαταραχή της καρδιαγγειακής λειτουργίας, που οδήγησε τελικά σε καρδιακή ανεπάρκεια, εμφανίστηκε μόνο στη συσσωρευτική δόση 750 x ED₉₀ (135 mg/kg βρωμιούχο ροκουρόνιο).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία (κωδικός ATC): μυοχαλαρωτικά, περιφερικώς δρώντες παράγοντες, λουπές ενώσεις του τεταρτοταγούς αμμωνίου

Κωδικός ATC: M03AC09

Μηχανισμός δράσης

Το ROCUDEM (βρωμιούχο ροκουρόνιο) είναι ένας ταχείας έναρξης δράσης, μη αποπολωτικός παράγοντας νευρομυϊκού αποκλεισμού που εμφανίζει όλες τις χαρακτηριστικές φαρμακολογικές ιδιότητες αυτής της κατηγορίας φαρμάκων (τύπου κουραρίου). Δρα ανταγωνιστικά στους νικοτινικούς χολινεργικούς υποδοχείς στην τελική κινητική πλάκα. Τη δράση αυτή ανταγωνίζονται οι αναστολείς της ακετυλχολινεστεράσης, όπως η νεοστιγμίνη, το εδροφόνιο και η πυριδοστιγμίνη.

Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η ED₉₀ (η απαιτούμενη δόση φαρμάκου, ώστε να προκληθεί μείωση της συσπαστικής απόκρισης του αντίχειρα κατά 90%, μετά από διέγερση του ωλενίου νεύρου) σε ενδοφλέβια αναισθησία, είναι περίπου 0,3 mg/Kg βρωμιούχου ροκουρόνιου. Η ED₉₅ στα νεογνά και στα βρέφη είναι μικρότερη από ότι στους ενήλικες και στα παιδιά (0,25, 0,35 και 0,40 mg/kg αντίστοιχα).

Η κλινική διάρκεια δράσης (η διάρκεια μεταξύ του χρόνου χορήγησης και της έναρξης της ανάκτησης του ύψους της νευρικής σύσπασης στο 25% της τιμής αναφοράς) με 0,6 mg/kg βρωμιούχου ροκουρόνιου είναι 30–40 λεπτά. Η συνολική διάρκεια δράσης (ο χρόνος έως την

αυτόματη ανάκτηση του ύψους της νευρικής σύσπασης στο 90% της τιμής αναφοράς) είναι 50 λεπτά. Ο μέσος χρόνος της αυτόματης ανάκτησης της συσπαστικής απόκρισης από 25% σε 75% της τιμής αναφοράς μετά από χορήγηση δόσης εφόδου (bolus) 0,6 mg/kg βρωμιούχου ροκουρόνιου είναι 14 λεπτά. Σε μικρότερες δόσεις των 0,3–0,45 mg/kg βρωμιούχου ροκουρόνιου (1 - 1,5 x ED₉₀), η έναρξη της δράσης είναι βραδύτερη και η διάρκεια της δράσης μικρότερη. Σε υψηλές δόσεις των 2 mg/kg η διάρκεια της δράσης είναι 110 λεπτά.

Διασωλήνωση κατά την κλασική αναισθησία

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 0,6 mg/kg βρωμιούχου ροκουρόνιου μπορούν να επιτευχθούν ικανοποιητικές συνθήκες διασωλήνωσης εντός 60 δευτερολέπτων (2 x ED₉₀ υπό ενδοφλέβια αναισθησία), σε όλους σχεδόν τους ασθενείς, ενώ στο 80% των περιπτώσεων αυτών οι συνθήκες διασωλήνωσης χαρακτηρίζονται ως άριστες. Γενική μυϊκή παράλυση, επαρκής για τον οποιονδήποτε τύπο επέμβασης, επιτυγχάνεται μέσα σε 2 λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης. Ενεήντα (90) δευτερόλεπτα μετά τη χορήγηση 0,45 mg/kg βρωμιούχου ροκουρόνιου επιτυγχάνονται αποδεκτές συνθήκες διασωλήνωσης.

Ταχεία Εισαγωγή στην Αναισθησία

Κατά την ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία με προποφόλη ή φαιντανύλη/θειοπεντάλη, μετά από χορήγηση δόσης 1,0 mg/kg βρωμιούχου ροκουρόνιου, επιτυγχάνονται αποδεκτές συνθήκες διασωλήνωσης εντός 60 δευτερολέπτων στο 93% και στο 96% των ασθενών αντίστοιχα. Οι συνθήκες διασωλήνωσης αξιολογούνται ως άριστες στο 70% των περιπτώσεων. Η κλινική διάρκεια δράσης με τη δόση αυτή πλησιάζει τη 1 ώρα, χρόνο μετά τον οποίο ο νευρομυϊκός αποκλεισμός μπορεί να αναστραφεί με ασφάλεια. Κατά την ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία με προποφόλη και φαιντανύλη/θειοπεντάλη, μετά από χορήγηση δόσης 0,6 mg/kg βρωμιούχου ροκουρόνιου, επιτυγχάνονται εντός 60 δευτερολέπτων αποδεκτές συνθήκες διασωλήνωσης στο 81% και το 75 % των ασθενών αντίστοιχα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο μέσος χρόνος έναρξης δράσης στα βρέφη, στα νήπια και στα παιδιά, με δόση διασωλήνωσης 0,6 mg/kg, είναι ελαφρώς μικρότερος από ότι στους ενήλικες. Σύγκριση μεταξύ παιδιατρικών ηλικιακών ομάδων έδειξε ότι ο μέσος χρόνος (1 λεπτό) έναρξης δράσης στα νεογνά και στους εφήβους είναι ελαφρώς μεγαλύτερος από ότι σε βρέφη, νήπια και παιδιά (0,4, 0,6, και 0,8 λεπτά αντίστοιχα). Η διάρκεια της δράσης και ο χρόνος ανάνηψης είναι συνήθως μικρότεροι στα παιδιά σε σύγκριση με τα βρέφη και τους ενήλικες. Η σύγκριση μεταξύ παιδιατρικών ηλικιακών ομάδων έδειξε ότι ο μέσος χρόνος για την επανεμφάνιση του T₃ ήταν παρατεταμένος σε νεογνά και βρέφη (56,7 και 60,7 λεπτά αντίστοιχα) σε σύγκριση με τα νήπια, τα παιδιά και τους εφήβους (45,4, 37,6 και 42,9 λεπτά αντίστοιχα).

Μέσος (SD) χρόνος έναρξης δράσης και κλινική διάρκεια δράσης έπειτα από αρχική δόση διασωλήνωσης* με 0,6 mg/kg βρωμιούχου ροκουρόνιου κατά τη διάρκεια (συντήρησης) αναισθησίας με σεβοφλουράνιο/υποξείδιο του αζώτου και ισοφλουράνιο/υποξείδιο του αζώτου (σε παιδιατρικούς ασθενείς)

	Χρόνος έως τον μέγιστο αποκλεισμό ** (λεπτά)	Χρόνος έως την επανεμφάνιση του T ₃ ** (λεπτά)
Νεογνά (0 – 27 ημερών) n=10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
Βρέφη (28 ημερών – 2 μηνών) n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52)
Νήπια (3 – 23 μηνών) n=28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n=27

Παιδιά (2 – 11 ετών) n=34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
Εφηβοί (12 – 17 ετών) n=31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n=30

* Δόση ροκουρόνιου χορηγούμενη εντός 5 δευτερολέπτων.

** Υπολογιζόμενος από το τέλος της χορήγησης της δόσης διασωλήνωσης ροκουρόνιου.

Ηλικιωμένοι ασθενείς και ασθενείς με ηπατική νόσο και/ή νόσο των χοληφόρων και/ή νεφρική ανεπάρκεια

Η διάρκεια δράσης των δόσεων συντήρησης 0,15 mg/kg βρωμιούχου ροκουρόνιου μπορεί να είναι λίγο μεγαλύτερη σε αναισθησία με ενφλουράνιο και ισοφλουράνιο σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική νόσο (περίπου 20 λεπτά) από ότι σε ασθενείς υπό ενδοφλέβια αναισθησία (περίπου 13 λεπτά) με καλή λειτουργικότητα των απεκκριτικών οργάνων, (βλέπε παράγραφο 4.2). Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσεων συντήρησης, σύμφωνα με τις συστάσεις, δεν παρατηρήθηκε συσσωρευτική δράση (σταδιακή αύξηση της διάρκειας δράσης).

Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Μετά από μακροχρόνια συνεχή έγχυση στη ΜΕΘ, ο χρόνος αποκατάστασης του λόγου TOF στο 0,7 εξαρτάται από το επίπεδο του νευρομυϊκού αποκλεισμού στο τέλος της έγχυσης. Μετά από συνεχή έγχυση 20 ωρών ή περισσότερο, ο διάμεσος χρόνος (εύρος) μεταξύ της επιστροφής του T₂ κατά τη διέγερση TOF και της αποκατάστασης του λόγου TOF στο 0,7 προσεγγίζει τις 1,5 (1–5) ώρες σε ασθενείς χωρίς πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια και τις 4 (1–25) ώρες σε ασθενείς με πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια.

Καρδιαγγειακή χειρουργική επέμβαση

Σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε καρδιαγγειακή χειρουργική επέμβαση, οι πιο συχνές καρδιαγγειακές μεταβολές μετά από χορήγηση 0,6–0,9 mg/kg βρωμιούχου ροκουρόνιου κατά την έναρξη του μέγιστου αποκλεισμού είναι μία μικρή και κλινικά μη σημαντική αύξηση του καρδιακού ρυθμού έως 9 % και μία αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης έως 16 % από τις τιμές αναφοράς.

Ανταγωνισμός της μυοχαλαρωτικής δράσης

Η δράση του βρωμιούχου ροκουρόνιου μπορεί να ανταγωνιστεί είτε από την σουγκαμμαντέξη είτε από τους αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης (νεοστιγμίνη, πυριδοστιγμίνη ή εδροφόνιο). Η σουγκαμμαντέξη μπορεί να χορηγηθεί για την συνήθη αναστροφή (σε 1–2 μετατετανικές μετρήσεις (PTC) έως την επανεμφάνιση του T₂) ή για την άμεση αναστροφή (3 λεπτά μετά τη χορήγηση βρωμιούχου ροκουρόνιου). Αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης μπορούν να χορηγηθούν κατά την επανεμφάνιση του T₂ ή στα πρώτα κλινικά σημεία ανάνηψης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση εφάπαξ (bolus) δόσης εφόδου βρωμιούχου ροκουρόνιου, η συγκέντρωση στο πλάσμα εξελίσσεται χρονικά σε τρεις εκθετικές φάσεις. Στους ενήλικες, ο μέσος (95 % CI) χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης είναι 73 (66 – 80) λεπτά, ο (φαινομενικός) όγκος κατανομής σε συνθήκες σταθερής κατάστασης είναι 203 (193 – 214) mg/kg και η κάθαρση του πλάσματος είναι 3,7 (3,5 – 3,9) mL/kg/min.

Το βρωμιούχο ροκουρόνιο απεκκρίνεται στα ούρα και τη χολή. Η απέκκριση στα ούρα προσεγγίζει το 40% εντός 12–24 ωρών. Μετά από χορήγηση μίας ραδιοσημασμένης δόσης βρωμιούχου ροκουρόνιου, η απέκκρισή του ραδιοσημασμένου φαρμάκου είναι κατά μέσο όρο 47% στα ούρα και 43% στα κόπρανα μετά από 9 ημέρες. Περίπου το 50 % ανακτάται ως αμετάβλητο ροκουρόνιο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του βρωμιούχου ροκουρόνιου σε παιδιατρικούς ασθενείς (n=146) ηλικίας από 0 έως 17 ετών αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας πληθυσμιακή ανάλυση των συνολικών φαρμακοκινητικών δεδομένων από δύο κλινικές μελέτες όπου η έναρξη της αναισθησίας πραγματοποιήθηκε με σεβοφλουράνιο και διατηρήθηκε με ισοφλουράνιο/υποξείδιο του αζώτου. Όλες οι φαρμακοκινητικές παράμετροι βρέθηκαν να είναι γραμμικά ανάλογες με το σωματικό βάρος, όπως αποδείχτηκε μέσω της παρόμοιας κάθαρσης (L/hr/kg). Ο όγκος κατανομής (L/kg) και ο χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης (σε ώρες) μειώνονται με την ηλικία (σε έτη). Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι τυπικών παιδιατρικών ασθενών ανά ηλικιακή ομάδα συνοψίζονται παρακάτω:

Εκτιμώμενες φαρμακοκινητικές παράμετροι (Μέσες [SD]) του βρωμιούχου ροκουρόνιου σε τυπικούς παιδιατρικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια εισαγωγής στην αναισθησία με σεβοφλουράνιο και υποξείδιο του αζώτου και διατήρησής της με ισοφλουράνιο/υποξείδιο του αζώτου.

Φαρμακοκινητικές Παράμετροι	Ηλικία ασθενών				
	Τελειόμηνα νεογνά (0 – 27 ημερών)	Βρέφη (28 ημερών – 2 μηνών)	Νήπια (3 – 23 μηνών)	Παιδιά (2 – 11 ετών)	Έφηβοι (12 – 17 ετών)
Κάθαρση (L / kg / hr)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Όγκος κατανομής (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} β (hr)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

Ηλικιωμένοι ασθενείς και ασθενείς με ηπατική νόσο και/ή νόσο των χοληφόρων και/ή νεφρική ανεπάρκεια

Σε ελεγχόμενες μελέτες, η κάθαρση πλάσματος σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ήταν μειωμένη, χωρίς ωστόσο να εμφανίζει στατιστική σημασία, στις περισσότερες μελέτες,. Σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, ο μέσος χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης ήταν παρατεταμένος κατά 30 λεπτά και η μέση κάθαρση πλάσματος ήταν μειωμένη κατά 1 mL/kg/min. (βλέπε παράγραφο 4.2).

Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Μετά από συνεχή έγχυση 20 ωρών ή και περισσότερο για τη διευκόλυνση του μηχανικού αερισμού, ο μέσος χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης και ο μέσος (φαινομενικός) όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση αυξάνονται.

Σε κλινικές μελέτες παρατηρήθηκε μεγάλη διακύμανση μεταξύ των ασθενών, σχετιζόμενη με τη φύση και την έκταση της (πολλαπλής) οργανικής ανεπάρκειας και την κατάσταση του κάθε ασθενή. Σε ασθενείς με πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια, παρατηρήθηκαν μέσος (\pm SD) χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης 21,5 (\pm 3,3) ώρες, (φαινόμενος) όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση 1,5 (\pm 0,8) L/kg και κάθαρση πλάσματος 2,1 (\pm 0,8) mL/kg/min.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μη κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκαν επιπτώσεις μόνο σε περίπτωση έκθεσης στο

φάρμακο που θεωρείται ότι είναι αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο της ανθρώπινης έκθεσης, παρουσιάζοντας μικρή σημασία για την κλινική χρήση.

Δεν υπάρχει κατάλληλο μοντέλο πειραματόζωων που να μπορεί να μιμηθεί τη συνήθως εξαιρετικά σύνθετη κλινική κατάσταση ενός ασθενή στη ΜΕΘ. Επομένως, η ασφάλεια του βρωμιούχου ροκουρόνιου, όταν χρησιμοποιείται για να διευκολύνει τον μηχανικό αερισμό στη ΜΕΘ, βασίζεται κυρίως στα αποτελέσματα που ελήφθησαν από κλινικές μελέτες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

- τριυδρικό οξικό νάτριο
- χλωριούχο νάτριο
- κρυσταλλικό οξικό οξύ
- ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Το ROCUDEM είναι φυσικώς μη συμβατό με διαλύματα που περιέχουν τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα: αμφοτερικίνη, αμοξυκιλίνη, αζαθειοπρίνη, κεφαζολίνη, κλοξακιλίνη, δεξαμεθαζόνη, διαζεπάμη, ενοξιμόνη, ερυθρομυκίνη, φαμοτιδίνη, φουροσεμίδη, νατριοηλεκτρική υδροκορτιζόνη, ινσουλίνη, μεθοεξιτάλη, μεθυλπρενδίζολόνη, νατριοηλεκτρική πρενδίζολόνη, θειοπεντάλη, τριμεθοπρίμη και βανκομυκίνη. Επίσης το ROCUDEM είναι μη συμβατό με το έλαιο σόγιας.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Εάν το ROCUDEM χορηγείται μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης η οποία χρησιμοποιείται και για άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, είναι σημαντικό η γραμμή αυτή να έχει εκπλυθεί επαρκώς (π.χ. με διάλυμα NaCl 0,9 %) μεταξύ της χορήγησης του ROCUDEM και των άλλων φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία η ασυμβατότητα τους με το ROCUDEM έχει τεκμηριωθεί ή για τα οποία η συμβατότητα τους με το ROCUDEM δεν έχει αποδειχθεί.

6.3 Διάρκεια ζωής

Γυάλινη φύσιγγα: 30 μήνες

Γυάλινο φιαλίδιο: 24 μήνες

Το ROCUDEM δεν περιέχει συντηρητικά και πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το πρώτο άνοιγμα του φιαλιδίου ή της φύσιγγας

Το αραιωμένο προϊόν (βλέπε παράγραφο 6.6) είναι φυσικά και χημικά σταθερό για 72 ώρες στους 28°C – 32°C ή για 72 ώρες στους 2°C – 8°C. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την αραιώση. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος διατήρησης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C – 8°C, εκτός εάν η αραιώση έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και τεκμηριωμένα άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος βλ.

παράγραφο 6.3.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τύπου I γυάλινο φιαλίδιο χωρητικότητας > 6 mL (που περιέχει 5 mL διαλύματος) με ελαστικό πώμα και αλουμινένιο κάλυμμα, με πλαστικό καπάκι.

Τύπου I γυάλινη φύσιγγα χωρητικότητας \geq 5 mL (που περιέχει 5 mL διαλύματος).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν διατίθεται σε χαρτοκιβώτια 10 ή 50 φιαλιδίων και σε χαρτοκιβώτια 10 ή 50 φύσιγγων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Έχουν διεξαχθεί μελέτες συμβατότητας με τα ακόλουθα υγρά έγχυσης: Το ROCUDEM σε θεωρητικές συγκεντρώσεις 0,5 mg/mL και 2 mg/mL είναι συμβατό με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9 %, διάλυμα γλυκόζης 5 %, διάλυμα γλυκόζης 5 % σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9 %, στείρο ύδωρ για ενέσιμα, Lactated Ringer και Haemaccel διαλύματα. Η χορήγηση θα πρέπει να αρχίζει αμέσως μετά την ανάμιξη και να έχει ολοκληρωθεί μέσα σε 24 ώρες.

Για μια χρήση μόνο.

Επαναφορά των γυάλινων φιαλιδίων σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη διάτρηση, έτσι ώστε να μειωθεί η πιθανότητα θραύσης.

Τα αχρησιμοποίητα διαλύματα πρέπει να απορρίπτονται.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας στην Ελλάδα:

DEMO ABEE ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

21ο χλμ Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας,

14568 Κρυονέρι, Αττικής, Ελλάδα,

T: +30 210 8161802, F: +30 210 8161587

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας στην Κύπρο:

Noridem Enterprises Limited

Ευαγόρου & Μακαρίου,

Κτίριο Μίτση 3, Γραφείο 115,

1065 Λευκωσία, Κύπρος

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

62243/15-06-2020

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

15/06/2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

08/2020