

SKRÓCONA CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rocuronium Tamarang 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml Rocuronium Tamarang zawiera 10 mg rokuronowego bromku.

Każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera 50 mg rokuronowego bromku.

Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 100 mg rokuronowego bromku

Substancje pomocnicze: sól 1,6 - 3,7 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych podano w punkcie 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

Przejrzysty roztwór, bezbarwny lub o brązowożółtawym odcieniu.

pH: 3,8 - 4,2

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rocuronium Tamarang jest wskazany jako lek pomocniczy w znieczuleniu ogólnym w celu ułatwienia intubacji dotchawiczej podczas wprowadzenia do znieczulenia w planowych i nagłych przypadkach oraz w celu zwiotczenia mięśni szkieletowych podczas zabiegów chirurgicznych .

Jest on również wskazany jako lek pomocniczy do krótkotrwałego stosowania w oddziałach intensywnej opieki medycznej (np. w celu ułatwienia intubacji), .

Patrz również punkt 4.2 i 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tak jak w przypadku innych leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, Rocuronium Tamarang należy podawać wyłącznie przez lub pod nadzorem doświadczonych klinicystów znających działanie i sposób stosowania tych produktów leczniczych.

Tak jak w przypadku innych leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, dawkowanie Rocuronium Tamarang należy dostosować indywidualnie do każdego pacjenta. Dawka powinna zostać określona z uwzględnieniem metody znieczulenia i przewidywanego czasu trwania zabiegu chirurgicznego, metody wprowadzania w stan uspokojenia polekowego i przewidywanego czasu trwania wentylacji mechanicznej, możliwych oddziaływań z innymi produktami leczniczymi podawanymi jednocześnie pacjentowi oraz stanu pacjenta.

Zaleca się stosowanie odpowiedniej techniki monitorowania funkcji złącza nerwowo-mięśniowego w celu oceny blokady nerwowo-mięśniowej oraz procesu jej ustępowania.

Wziewne leki znieczulające wzmagają działanie zwiotczające Rocuronium Tamarang.

Działanie to staje się jednak istotne podczas znieczulania w warunkach klinicznych wówczas, kiedy stężenia lotnych leków znieczulających w tkance osiągną stężenie niezbędne do wystąpienia takiego wzajemnego oddziaływania. Dlatego też w trakcie długotrwałych zabiegów (trwających ponad 1 godzinę) pod znieczuleniem wziewnym (patrz punkt 4.5) należy regulować ilość podawanego Rocuronium

Tamarang zmniejszając wielkość dawek podtrzymujących i częstość ich podawania, bądź też zmniejszając szybkość infuzji Rocuronium Tamarang.

W przypadku dorosłych pacjentów, poniższe zalecenia dotyczące dawkowania mogą służyć jako ogólne wytyczne do intubacji dotchawiczej i zwiótczania mięśni w krótko- i długotrwałych zabiegach chirurgicznych oraz w oddziałach intensywnej opieki medycznej.

Zabiegi chirurgiczne

Intubacja dotchawicza

Standardowa dawka bromku rokuronium do intubacji dotchawiczej w trakcie rutynowego znieczulania wynosi 0,6 mg /kg mc., co pozwala osiągnąć w ciągu 60 sekund warunki odpowiednie do wykonania intubacji u prawie każdego pacjenta.

W celu ułatwienia intubacji dotchawiczej w trakcie szybkiej indukcji znieczulenia zaleca się dawkę wynoszącą 1,0 mg /kg mc., bromku rokuronium, która u prawie wszystkich pacjentów pozwala osiągnąć warunki odpowiednie do wykonania intubacji w ciągu 60 sekund. Jeżeli podczas szybkiej indukcji znieczulenia stosuje się dawkę wynoszącą 0,6 mg /kg mc., bromku rokuronium wówczas zaleca się wykonanie intubacji pacjenta 90 sekund po jej podaniu.

Więcej informacji na temat stosowania bromku rokuronium podczas szybkiej indukcji znieczulenia u pacjentek poddawanych zabiegowi cesarskiego cięcia zamieszczono w punkcie 4.6.

Większe dawki

Badania kliniczne nie wskazują na większą częstotliwość ani intensywność objawów sercowo-naczyniowych u pacjentów, u których z indywidualnych powodów zdecydowano się na podanie większej dawki produktu leczniczego, do 2 mg/kg mc. bromku rokuronium.. Stosowanie większych dawek bromku rokuronium przyspiesza i wydłuża jego działanie (patrz punkt 5.1).

Dawki podtrzymujące

Zalecana dawka podtrzymująca to 0,15 mg/kg mc. bromku rokuronium; w przypadku długotrwałego znieczulenia wziewnego należy ją zmniejszyć do 0,075 - 0,1 mg/kg mc. bromku rokuronium. Dawki podtrzymujące najlepiej podawać wówczas, kiedy gdy reakcja skurczowa mięśni na bodziec powróciła do 25% kontrolnej wysokości pobudzenia, lub kiedy zaobserwowano odpowiedź na 2 - 3 pobudzenia kontrolne (podczas stymulacji ciągiem czterech pobudzeń).

Ciągła infuzja

W przypadku podawania bromku rokuronium metodą ciągłej infuzji dożylniej, zaleca się podanie dawki nasycającej wynoszącej 0,6 mg/kg mc. bromku rokuronium, a następnie, kiedy blokada nerwowo-mięśniowa zacznie ustępować, rozpoczęcie podawania produktu drogą infuzji dożylniej. Szybkość infuzji należy dostosować tak, aby utrzymać odpowiedź na stymulację impulsem na poziomie 10% kontrolnej wysokości pobudzenia, bądź też uzyskać 1 - 2 odpowiedzi na pobudzenia kontrolne (przy stymulacji ciągiem czterech pobudzeń).

W przypadku osób dorosłych znieczulanych dożylnie, szybkość infuzji wymagana do utrzymania blokady nerwowo-mięśniowej waha się między 0,3 a 0,6 mg/kg/h (300-600 mikrogramów/kg/h), podczas gdy u osób dorosłych znieczulanych wziewnie wymagana szybkość infuzji waha się od 0,3 do 0,4 mg/kg/h. Konieczne jest stałe monitorowanie blokady nerwowo-mięśniowej, ponieważ wymagana szybkość infuzji różni się w zależności od konkretnego pacjenta i stosowanej metody znieczulania.

Dawkowanie u pacjentek w ciąży

U pacjentek poddających się zabiegowi cesarskiego cięcia zaleca się stosowanie dawki nie przekraczającej 0,6 mg bromku rokuronium na kilogram masy ciała, gdyż w tej grupie pacjentek nie badano skutków dawki 1,0 mg/kg masy ciała.

U pacjentek otrzymujących sole magnezu z powodu zatrucia ciążowego ustępowanie blokady nerwowo-mięśniowej wywołanej przez leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe może być hamowane lub niewystarczające, ponieważ sole magnezu nasilają blokadę. Z tego względu dawkę bromku rokuronium należy u tych pacjentek zmniejszyć i dostosowywać do reakcji skurczowej na bodziec.

Dzieci i młodzież

W przypadku niemowląt (28 dni - 23 miesiące), dzieci (2-11 lat) i młodzieży (12-18 lat), zalecana dawka do intubacji podczas rutynowego znieczulenia oraz dawka podtrzymująca są podobne, jak w przypadku dorosłych.

Szybkość ciągłej infuzji u młodzieży, z wyjątkiem dzieci, jest taka sama, jak u dorosłych. W przypadku dzieci mogą być konieczne zwiększenie szybkości infuzji. Początkowa szybkość infuzji zalecana dla dzieci jest taka sama, jak w przypadku dorosłych, i należy ją dostosować tak, aby utrzymać odpowiedź na stymulację impulsem na poziomie 10% kontrolnej wysokości pobudzenia, bądź też uzyskać 1 - 2 odpowiedzi na pobudzenia kontrolne (podczas stymulacji ciągiem czterech pobudzeń).

Brak jest wystarczających danych do sformułowania zaleceń dotyczących dawkowania bromku rokuronium noworodkom (0 - 1 miesiąc).

Doświadczenie dotyczące stosowania bromku rokuronium podczas szybkiej indukcji znieczulenia u dzieci i młodzieży są ograniczone. Z tego powodu nie zaleca się stosowania bromku rokuronium do ułatwiania intubacji u dzieci i młodzieży poddawanych znieczuleniu metodą szybkiej indukcji.

Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby i (lub) dróg żółciowych i (lub) niewydolnością nerek

Standardowa dawka intubacyjna dla pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z chorobą wątroby i (lub) przewodów żółciowych i (lub) niewydolnością nerek poddawanych rutynowemu znieczuleniu wynosi 0,6 mg/kg mc. bromku rokuronium. Również podanie dawki 0,6 mg/kg mc. należy rozważyć w przypadku wprowadzenia do znieczulenia w stanach nagłych u pacjentów, u których spodziewane jest przedłużone działanie produktu, ale nie można uzyskać odpowiednich warunków do intubacji przed upływem 90 sekund po podaniu bromku rokuronium. W przypadku takich pacjentów, niezależnie od zastosowanej techniki znieczulania, dawka podtrzymująca to 0,075 - 0,1 mg/kg mc. bromku rokuronium, a zalecana prędkość infuzji wynosi 0,3 - 0,4 mg/kg/h (patrz również infuzja ciągła).

Pacjenci z nadwagą i otyłością

Dawki stosowane u pacjentów z nadwagą lub otyłością (zdefiniowanych jako pacjenci, których masa ciała przekracza prawidłową masę ciała o 30%) należy zredukować uwzględniając beztłuszczową masę ciała.

Zabiegi wykonywane w oddziale intensywnej opieki medycznej

Intubacja dotchawicza

Do intubacji dotchawiczej stosuje się te same dawki, jak opisane powyżej dla zabiegów chirurgicznych.

Rocuronium Tamarang nie jest zalecany do ułatwiania wentylacji mechanicznej na oddziałach intensywnej terapii z powodu braku danych na temat jego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w takich warunkach.

Sposób podania

Niniejszy produkt medyczny jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie pozostałości roztworu należy wyrzucić.

Rocuronium Tamarang podaje się dożylnie jako bolus lub infuzja ciągła (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na rocuronium, jony bromkowe lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Bromek rocuronium należy podawać wyłącznie przez doświadczony personel znający zastosowanie leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Należy zapewnić natychmiastową dostępność urządzeń i personelu potrzebnych do wykonania intubacji dotchawiczej i prowadzenia sztucznej wentylacji.

Rocuronium Tamarang powoduje zwiótczenie mięśni oddechowych, dlatego też pacjenci poddawani działaniu tego produktu wymagają wspomagania czynności oddechowych do czasu odzyskania przez nich zdolności do samodzielnego oddychania.

Tak, jak przy wszystkich lekach blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, należy przewidzieć wystąpienie trudności podczas intubacji, szczególnie podczas stosowania techniki szybkiej indukcji znieczulenia.

Podobnie jak w przypadku innych leków zwiótczających mięśnie, znane są przypadki występowania resztkowej blokady nerwowo-mięśniowej po zastosowaniu Rocuronium Tamarang. Aby zapobiec powikłaniom wynikającym z resztkowej blokady nerwowo-mięśniowej, zaleca się usuwanie rurki intubacyjnej dopiero po dostatecznym ustąpieniu blokady nerwowo-mięśniowej u pacjenta. Należy również uwzględnić inne czynniki mogące powodować resztkową blokadę nerwowo-mięśniową w fazie pooperacyjnej po ekstubacji (takie jak wzajemne oddziaływania leków lub stan pacjenta). Jeżeli standardowo nie jest stosowany żaden lek odwracający blokadę nerwowo-mięśniową, należy rozważyć jego użycie, szczególnie w przypadkach zwiększonego prawdopodobieństwa wystąpienia blokady resztkowej.

Podawanie leków zwiótczających mięśnie może powodować wystąpienie reakcji anafilaktycznych. Należy zawsze zabezpieczyć się na wypadek konieczności złagodzenia takich reakcji. Specjalne środki ostrożności należy zachować szczególnie w przypadku wcześniejszego wystąpienia reakcji anafilaktycznych po podaniu leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, ponieważ istnieją doniesienia o krzyżowych reakcjach alergicznych na leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Rocuronium może przyspieszyć akcję serca.

Ogólnie zauważono, że po długotrwałym stosowaniu leków zwiótczających mięśnie w oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) może występować przedłużone zwiótczenie mięśni i (lub) osłabienie mięśni szkieletowych. Aby łatwiej zapobiegać ewentualnemu przedłużonemu utrzymywaniu się blokady nerwowo-mięśniowej i (lub) przedawkowaniu, zdecydowanie zaleca się monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego przez cały czas stosowania leków zwiótczających mięśnie. Oprócz tego pacjenci powinni być poddawani działaniu odpowiednich środków znieczulających i uspakajających. Ponadto, skuteczne dawki blokerów nerwowo-mięśniowych u poszczególnych pacjentów należy dostosowywać indywidualnie przez lub pod nadzorem doświadczonych klinicystów znających działanie tych produktów leczniczych oraz odpowiednie techniki monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Regularnie pojawiają się doniesienia o występowaniu miopatii po długotrwałym podawaniu na oddziale intensywnej opieki medycznej innych niedepolaryzujących blokerów nerwowo-mięśniowych w trakcie terapii kortykosteroidowej. Dlatego też w przypadku pacjentów otrzymujących równocześnie leki zwiótczające mięśnie jak i kortykosteroidy należy jak najwięcej skrócić okres podawania wspomnianych leków zwiótczających mięśnie.

Jeżeli na potrzeby intubacji stosuje się suksametonium (sukcynylocholinę), podawanie Rocuronium Tamarang należy opóźnić do momentu ustąpienia u pacjenta klinicznych objawów blokady nerwowo-mięśniowej wywołanej przez suksametonium.

Na właściwości farmakokinetyczne i (lub) farmakodynamiczne Rocuronium Tamarang mogą wpłynąć następujące czynniki:

Zaburzenia wątroby i (lub) dróg żółciowych oraz niewydolność nerek

Bromek rocuronium wydalany jest w moczu i z żółcią, z tego względu produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności wątroby i (lub) dróg żółciowych i (lub) z niewydolnością nerek. W tych grupach pacjentów zaobserwowano przedłużone działanie bromku rocuronium podawanego w dawce 0,6 mg/kg mc.

Spowolniony przepływ krwi

Uwarunkowania związane ze spowolnieniem krążenia, takie jak choroby układu sercowo-naczyniowego, podeszły wiek i obrzęk powodujące zwiększoną objętość dystrybucji, mogą przyczynić się do wolniejszego działania produktu. Czas działania produktu może również ulec przedłużeniu na skutek zmniejszonego klirensu osocznego.

Choroba nerwów i mięśni

Podobnie jak inne leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, Rocuronium Tamarang należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z chorobą nerwowo-mięśniową lub po przebytych zapaleniu istoty szarej rdzenia, ponieważ mogą one przyczyniać się do znacznej zmiany reakcji takich pacjentów na leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Skala i kierunek takiej zmiany mogą być bardzo zróżnicowane. U pacjentów z miastenią rzekomoporażną lub zespołem miasteniczny (Eatona-Lamberta) nawet niewielkie dawki Rocuronium Tamarang mogą mieć silne działanie, dlatego dawkowanie Rocuronium Tamarang należy dostosować do uzyskania odpowiedzi na działanie..

Hipotermia

W przypadku, gdy zabieg chirurgiczny wykonywany jest w obniżonej temperaturze, działanie blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe produktu Rocuronium Tamarang jest zwiększone i wydłużone.

Otyłość

Podobnie, jak inne leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, Rocuronium Tamarang może wydłużać działanie blokujące połączenia nerwowo-mięśniowe i okres ustępowania bloku u otyłych pacjentów, gdy produkt leczniczy podawany jest w dawkach obliczonych na podstawie aktualnej masy ciała.

Oparzenia

Wiadomo, że u pacjentów z oparzeniami rozwija się oporność na działanie niedepolaryzujących leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Zaleca się dostosowanie dawki leku do uzyskanego działania terapeutycznego.

Czynniki mogące nasilać działanie Rocuronium Tamarang

Hipokaliemia (np. po ciężkich wymiotach, bieguncie i leczeniu moczopędnym), hipermagnezemia, hipokalcemia (po masywnych transfuzjach), hipoproteinemia, odwodnienie, kwasica, hiperkapnia, kacheksja.

Należy w miarę możliwości skorygować ciężkie zaburzenia równowagi elektrolitowej, zmiany pH krwi i odwodnienie.

Jedna dawka niniejszego produktu leczniczego zawiera poniżej 1 milimola (23 mg) sodu, czyli zasadniczo "nie zawiera sodu".

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wykazano, że wymienione poniżej produkty lecznicze mają wpływ na intensywność i (lub) czas działania niedepolaryzujących leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt Rocuronium Tamarang

Zwiększone działanie:

- Halogenowane wziewne leki znieczulające
- Duże dawki: tiopentalu, metoheksytalu, ketaminy, fentanylu, gamma-hydroksymaślanu, etomidatu i propofolu
- Inne niedepolaryzujące leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.
- Wcześniejsze podanie suksametonium (patrz punkt 4.4).
- Długotrwałe, jednoczesne stosowanie kortykosteroidów i Rocuronium Tamarang na oddziale intensywnej terapii może wydłużać czas utrzymywania się blokady nerwowo-mięśniowej lub powodować miopatię (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Inne produkty lecznicze:

- antybiotyki: aminoglikozydy, linkozamidy (np. linkomycyna i klindamycyna) i antybiotyki polipeptydowe, antybiotyki acyloamino-penicylinowe, tetracykliny, duże dawki metronidazolu.
- leki moczopędne, tiamina, inhibitory MAO, chinidyna i będąca jej izomerem chinina, protamina, blokery receptora adrenergicznego, sole magnezu, blokery kanału wapniowego, sole litu, leki do znieczulania miejscowego (lidokaina podawana dożylnie, bupiwakaina, epidural), doraźne podanie fenytoiny lub leków blokujących receptory beta-adrenergiczne.

Zmniejszone działanie:

- Neostygmina, edrofonium, pirydostygmina, pochodne aminopirydyny
- Wcześniejsze przewlekłe podawanie kortykosteroidów, fenytoiny lub karbamazepiny
- Noradrenalina (norepinefryna), azatiopryna (działanie wyłącznie przejściowe i ograniczone), teofilina, chlorek wapnia i chlorek potasu
- Inhibitory proteaz (gabeksat, ulinastatyna)

Zmienne działanie Rocuronium Tamarang:

- Podawanie innych niedepolaryzujących leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe jednocześnie z Rocuronium Tamarang może spowodować osłabienie lub wzmocnienie blokady nerwowo-mięśniowej, w zależności ich rodzaju i kolejności podawania.
- Suksametonium podane po podaniu Rocuronium Tamarang może spowodować wzmocnienie lub osłabienie blokady nerwowo-mięśniowej wywoływanej produktem Rocuronium Tamarang.

Wpływ Rocuronium Tamarang na inne leki

Rocuronium Tamarang podany jednocześnie z lidokainą może przyspieszyć jej działanie.

Zgłaszano przypadki rekuraryzacji (powtórnego zwiotczenia mięśni) po pooperacyjnym podaniu: aminoglikozydu, linkozamidu, antybiotyków polipeptydowych i acylamino-penicylinowych, chinidyny i soli magnezu (patrz punkt 4.4).

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu bromku rokuronium na ciążę. Brak wystarczających badań na zwierzętach dotyczących wpływu tego produktu na ciążę i (lub) rozwój zarodka lub płodu i (lub) poród i (lub) rozwój poporodowy (patrz punkt 5.3). Bromek rokuronium należy podawać kobietom w ciąży wyłącznie wtedy, kiedy jest to bezwzględnie konieczne.

Stosowanie bromku rokuronium podczas zabiegu cesarskiego cięcia w dawkach 0,6 mg/kg masy ciała nie wpływa na punktację w skali Apgar, napięcie mięśniowe i adaptację układu krążenia i oddechowego płodu. Badania próbek krwi pępowinowej wyraźnie pokazują, że przez łożysko przenika jedynie niewielka ilość bromku rokuronium, która nie powoduje klinicznie istotnych działań niepożądanych u noworodka.

Uwaga 1: badano wpływ dawek 1,0 mg/kg mc. podczas szybkiej indukcji znieczulenia, jednakże nie u pacjentek poddających się zabiegowi cesarskiego cięcia.

Laktacja

Nie jest wiadome, czy bromek rokuronium przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Badania na zwierzętach wykazały nieznaczne ilości bromku rokuronium w mleku samic.

Nieznaczne ilości bromku rokuronium wykryto w mleku karmiących samic szczurów. Nie ma dostępnych danych o stosowaniu Rocuronium Tamarang u kobiet w okresie laktacji. Wykazano, że inne produkty lecznicze z tej grupy przenikają do mleka matek i wchłaniane przez dzieci karmione piersią w niewielkim stopniu. Rocuronium Tamarang można podawać kobiecie karmiącej piersią wyłącznie w przypadku, kiedy lekarz stwierdzi, że wynikające z tego korzyści są większe, niż ewentualne zagrożenia.

4.7 Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Bromek rokuronium ma znaczny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Przez pierwsze 24 godziny od całkowitego ustąpienia blokady nerwowo-mięśniowej nie należy obsługiwać żadnych maszyn, a do ruchu drogowego można się włączać wyłącznie z osobą towarzyszącą.

4.8 Działania niepożądane

Poniżej wymieniono niekorzystne reakcje według organów i częstości występowania. Częstości ich występowania zdefiniowane są następująco:

Bardzo często	($\geq 1/10$)
Często	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Niezbyt często	($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Rzadko	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Bardzo rzadko	($< 1/10\ 000$)
Nieznane	(których częstości występowania nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)

Najczęściej występujące niepożądane reakcje na produkt obejmują ból/odczyn w miejscu wkłucia, zmiany oznak czynności życiowych oraz przedłużający się blok nerwowo-mięśniowy. Poważne niekorzystne reakcje zgłaszane najczęściej podczas badań prowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu to 'reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne' oraz związane z nimi objawy. Patrz również objaśnienia pod tabelą.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko:

- reakcja anafilaktyczna, np. "wstrząs anafilaktyczny"

- reakcja anafilaktyczna, np. "wstrząs anafilaktyczny"
- nadwrażliwość

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko:

- porażenie wiotkie

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko:

- tachykardia

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko:

- niedociśnienie tętnicze
- zapaść krążeniowa i wstrząs krążeniowy
- zaczerwienienie skóry

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko:

- skurcz oskrzeli

Nieznana:

- bezdech
- niewydolność oddechowa

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko:

- wysypka, rumień
- obrzęk naczynioruchowy
- pokrzywka
- świąd
- wykwity

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznana:

- osłabienie mięśni
- miopatia steroidowa (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania

Bardzo często:

- ból i (lub) odczyn w miejscu podania

Bardzo rzadko:

- obrzęk twarzy

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Bardzo rzadko:

- przedłużający się blok nerwowo-mięśniowego
- opóźnione ustępowanie znieczulenia
- zaburzenia dróg oddechowych związane ze znieczuleniem

Anafilaksja

Istnieją doniesienia, chociaż bardzo rzadkie, o poważnych reakcjach anafilaktycznych po zastosowaniu leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, w tym Rocuronium Tamarang. Do reakcji anafilaktycznych/anafilaktoidalnych należą: skurcz oskrzeli, zmiany w układzie sercowo-naczyniowym (np. niedociśnienie, tachykardia, zapaść krążeniowa/wstrząs krążeniowy) oraz zmiany skórne (np. obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka). W niektórych przypadkach takie reakcje prowadziły do zgonu. Ze względu na możliwą intensywność wspomnianych reakcji należy zawsze zakładać możliwość ich wystąpienia i podejmować odpowiednie środki ostrożności.

Wiadomo, iż leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe mogą powodować uwalnianie histaminy, zarówno lokalnie w miejscu wkłucia, jak i ogólnoustrojowo, dlatego też podając te produkty lecznicze należy zawsze uwzględniać możliwość wystąpienia świądu i zarumienienia w miejscu wkłucia i (lub) uogólnionych reakcji histaminowych (anafilaktoidalnych) (patrz również reakcje anafilaktyczne opisane powyżej).

Podczas badań klinicznych zaobserwowano jedynie niewielkie zwiększenie średniego stężenia histaminy w osoczu po szybkim podaniu w formie bolusa 0,3 - 0,9 mg/kg mc. bromku rocuronium.

Przedłużająca się blokada nerwowo-mięśniowa

Najczęstszą niepożądaną reakcją na niedepolaryzujące blokery jest nadmierne przedłużanie się farmakologicznego działania produktu. Może ona przybierać różne formy, od osłabienia mięśni szkieletowych do poważnego i długotrwałego paraliżu powodującego niewydolność oddechową lub bezdech.

Miopatia

Istnieją doniesienia o występowaniu miopatii po stosowaniu różnych leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe na oddziale intensywnej opieki medycznej w połączeniu z kortykosteroidami (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wkłucia

Pacjenci znieczulani metodą szybkiej indukcji zgłaszali ból w momencie wkłucia, szczególnie wtedy, kiedy pozostawali jeszcze częściowo przytomni oraz kiedy do indukcji stosowano propofol. Podczas badań klinicznych występowanie bólu w momencie wkłucia odnotowano u 16% pacjentów znieczulanych drogą szybkiej indukcji z użyciem propofolu oraz u mniej niż 0,5% pacjentów znieczulanych drogą szybkiej indukcji z użyciem fentanylu i tiopentalu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania i przedłużającej się blokady nerwowo-mięśniowej, pacjent powinien nadal korzystać ze wspomagania oddechu i otrzymywać środki uspokajające. Wraz z początkiem samoistnego ustępowania blokady należy rozpocząć podawanie inhibitora acetylocholinoesterazy (np. neostygminę, edrofonium, pirydostygminę) w odpowiednich dawkach. Jeżeli podanie leku hamującego działanie acetylocholinoesterazy nie odwróci nerwowo-mięśniowego działania Rocuronium Tamarang, należy kontynuować wentylowanie pacjenta do momentu odzyskania przez niego zdolności do samodzielnego oddychania. Podawanie powtórnych dawek inhibitora acetylocholinoesterazy może być niebezpieczne.

Podczas badań na zwierzętach poważne zahamowanie czynności układu sercowo-naczyniowego, prowadzące ostatecznie do zapaści serca, nie wystąpiło do momentu podania łącznej dawki wynoszącej 750 x ED90 (135 mg/kg mc. bromku rokuronium).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakologiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki zwiotczające mięśnie działające obwodowo, inne czwartorzędowe związki amoniowe, kod ATC: M03AC09

Mechanizm działania

Rocuronium Tamarang (bromek rokuronium) jest szybko działającym, pośrednim niedepolaryzującym lekiem blokującym przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, posiadającym wszelkie cechy charakterystyczne produktów leczniczych tej klasy (leki kuraropodobne). Jego działanie polega na łączeniu się z nikotynowymi receptorami cholinergicznymi w płytce motorycznej. Działanie to jest antagonizowane przez inhibitory acetylocholinoesterazy, takie jak neostygmina, edrofonium i pirydostygmina.

Działania farmakodynamiczne

ED90 (dawka potrzebna do 90% zahamowania odpowiedzi skurczowej kciuka na stymulację nerwu łokciowego) podczas znieczulania dożylnego wynosi około 0,3 mg/kg mc. bromku rokuronium. U niemowląt ED95 jest niższe niż u dorosłych i dzieci (odpowiednio 0,25, 0,35 i 0,40 mg/kg mc.). Czas klinicznego działania (czas do samoistnego powrotu do 25% kontrolnej reakcji na impuls) dawki bromku rokuronium wynoszącej 0,6 mg/kg mc. to 30-40 minut. Całkowity czas działania (czas do samoistnego powrotu do 90% kontrolnej reakcji na impuls) wynosi 50 minut. Średni czas samoistnego przywrócenia odpowiedzi skurczowej do 25 - 75% (współczynnik powrotu przewodnictwa) po podaniu dawki 0,6 mg/kg mc. bromku rokuronium w bolusie wynosi 14 minut. Po mniejszych dawkach wynoszących od 0,3 do 0,45 mg/kg mc. bromku rokuronium ($1 - 1\frac{1}{2}$ x ED90), produkt działa wolniej i jednocześnie krócej (13 - 26 min). Po dużych dawkach wynoszących 2 mg/kg mc. czas klinicznego działania wynosi 110 minut.

Intubacja podczas rutynowego znieczulania

W ciągu 60 sekund od dożylnego podania dawki bromku rokuronium wynoszącej 0,6 mg/kg (2 x ED90 pod znieczuleniem dożylnym), warunki umożliwiające intubację można osiągnąć u niemal wszystkich pacjentów, przy czym u 80% z nich są one oceniane jako doskonałe. Ogólne porażenie mięśni umożliwiające dowolny zabieg następuje w ciągu 2 minut. W przypadku podania 0,45 mg bromku rokuronium na kg masy ciała warunki umożliwiające intubację występują po 90 sekundach.

Szybka indukcja znieczulenia

Podczas znieczulania metodą szybkiej indukcji z użyciem propofolu lub fentanylu/tiopentalu, warunki umożliwiające intubację osiągane są w ciągu 60 sekund odpowiednio u 93% i 96% pacjentów, od wielkości podanej dawki bromku rokuronium równej 1,0 mg/kg. U 70% tych pacjentów są one oceniane jako doskonałe. Po tej dawce czas działania klinicznego sięga 1 godziny, po upływie której blokada nerwowo-mięśniowa może zostać bezpiecznie odwrócona. Po podaniu dawki bromku rokuronium wynoszącej 0,6 mg/kg mc., warunki odpowiednie do intubacji osiąga się w ciągu 60 sekund u 81% i 75% pacjentów znieczulanych metodą szybkiej indukcji z użyciem odpowiednio propofolu lub fentanylu/tiopentalu.

Dawki przekraczające 0,1 mg/kg mc. bromku rokuronium nie wpływają w odczuwalny sposób na poprawę warunków intubacji, chociaż przedłużają one czas działania produktu. Nie badano dawek przekraczających 4 x ED90.

Szczególne populacje

Po dawce intubacyjnej wynoszącej 0,6 mg/kg mc., średni czas do rozpoczęcia działania produktu u niemowląt i dzieci jest nieco krótszy niż u dorosłych. Czas trwania zwiótczenia oraz czas do ustąpienia blokady jest z reguły krótszy u dzieci niż u niemowląt i dorosłych.

Czas działania dawek podtrzymujących wynoszących 0,15 mg/kg mc. bromku rokuronium może być nieco dłuższy w przypadku pacjentów w podeszłym wieku znieczulanych enfluranem i izofluranem oraz u pacjentów z chorobami wątroby i (lub) nerek (około 20 minut) niż u pacjentów, u których organy wydalinicze funkcjonują sprawnie pod znieczuleniem dożylnym (około 13 minut). Nie zaobserwowano kumulacji działania (postępującego przedłużania się czasu działania) produktu po podawaniu dawek podtrzymujących o zalecanej wielkości.

Intensywna opieka medyczna

Stosowanie rokuronium na oddziale intensywnej terapii oceniano w dwóch próbach otwartych. Grupie 95 pacjentów podano dawkę początkową bromku rokuronium wynoszącą 0,6 mg na kilogram masy ciała, po której otrzymywali oni 0,2 - 0,5 mg/kg/h drogą infuzji ciągłej przez pierwszą godzinę od momentu, w którym wysokość pobudzenia powróciła do 10% lub po ponownym wystąpieniu 1 - 2 skurczów po stymulacji ciągiem czterech impulsów. Dawki ustalono indywidualnie. W następnych godzinach dawki zmniejszano, regularnie monitorując reakcje na stymulacje ciągiem czterech impulsów. Skutki podania produktu badano przez okres do 7 dni.

Osiągnięto odpowiednią blokadę nerwowo-mięśniową, jednakże zaobserwowano duże zróżnicowanie szybkości infuzji między poszczególnymi pacjentami oraz przedłużenie czasu ustępowania blokady.

Czas przywrócenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, mierzony do chwili, w którym współczynnik ciągu czterech impulsów wyniósł 0,7, nie wykazuje znacznej korelacji z łącznym czasem dożylnego podawania rokuronium. Po trwającym co najmniej 20 godzin ciągłej infuzji dożylnej, średni (zakres) czas między powrotem odpowiedzi na impuls T_2 z ciągu czterech impulsów a powrotem współczynnika ciągu czterech impulsów do wartości 0,7 wahał się od 0,8 do 12,5 godziny u pacjentów bez niewydolności wielonarządowej oraz od 1,2 do 25,5 godziny u pacjentów z niewydolnością wielonarządową.

Chirurgia sercowo-naczyniowa

U pacjentów skierowanych na zabieg chirurgiczny dotyczący układu sercowo-naczyniowego najczęstszymi zmianami, jakie występowały w tym układzie podczas wystąpienia maksymalnej blokady spowodowanej podaniem dawki bromku rokuronium wynoszącej 0,6-0,9 mg/kg mc., było niewielkie, klinicznie nieistotne przyspieszenie akcji serca o maksymalnie 9% oraz wzrost średniego ciśnienia tętniczego krwi o maksymalnie 16%, w stosunku do wartości kontrolnych.

Odwracanie zwiótczenia mięśni

Podanie inhibitorów acetylocholinoesterazy (neostygminy, pirydostygminy lub edrofonium) po ponownym wystąpieniu odpowiedzi T_2 lub pierwszych klinicznych oznak przywrócenia przewodnictwa antagonizuje działanie Rocuronium Tamarang.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po dożylnym podaniu jednej dawki bromku rokuronium w formie bolusa, stężenie produktu w osoczu zmienia się wykładniczo w czasie w trzech fazach. U zdrowych dorosłych średni (95%CI) okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 73 (66-80) minuty, objętość dystrybucji (jawna) w stabilnych warunkach wynosi 203 (193-214) ml/kg, a klirens osoczowy wynosi 3,7 (3,5 - 3,9) ml/kg/min.

Badania kontrolne wykazały, że klirens osoczowy u pacjentów w podeszłym wieku i oraz z zaburzeniami czynności nerek jest mniejszy, jednakże w większości badań różnica ta nie osiągnęła poziomu istotności

statystycznej. U pacjentów z chorobą wątroby okres półtrwania w fazie eliminacji jest dłuższy o 30 minut, a klirens osoczowy jest zmniejszony o 1 ml/kg/min (patrz również punkt 4.2).

U niemowląt (od 28 dni do 23 miesięcy) pozorna objętość dystrybucji w stabilnych warunkach jest większa niż u dorosłych i dzieci (2-11 lat). U starszych dzieci (3-8 lat) widoczna jest tendencja w kierunku szybszej eliminacji i krótszego okresu półtrwania w fazie eliminacji (około 20 minut) w porównaniu z dorosłymi, młodszymi dziećmi i niemowlętami.

Kiedy lek podawany jest drogą ciągłego infuzji w celu ułatwienia mechanicznej wentylacji przez 20 godzin lub dłużej, średni okres półtrwania w fazie eliminacji i średnia (jawna) objętość dystrybucji w stabilnych warunkach są większe.

Wyniki klinicznych badań kontrolnych wykazują duże zróżnicowanie między poszczególnymi pacjentami, związane z naturą i zakresem niewydolności (wielonarządowej i indywidualnymi cechami pacjentów. U pacjentów z niewydolnością wielonarządową zaobserwowano średni ($\pm$ SD) okres półtrwania w fazie eliminacji wynoszący 21,5 ($\pm$ 3,3) godziny, objętość dystrybucji (pozorna) w stabilnych warunkach wynoszącą 1,5 ($\pm$ 0.8) l/kg, a klirens osoczowy 2,1 ($\pm$ 0.8) ml/kg/min. (Patrz również punkt 4,2).

Rokuronium jest wydalone z moczem i żółcią. Z moczem wydalone jest blisko 40% tego produktu w ciągu 12 do 24 godzin.

Po 9 dniach od podania oznakowanej izotopowo dawki bromku rokuronium, średnio 47% izotopu zostaje wydalone z moczem, a 43% z kałem. Około 50% jest wydalone w postaci niezmienionej. W osoczu nie wykryto metabolitów.

5. 3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie prowadzono badań toksyczności przewlekłej bromku rokuronium.

Badania *in vivo* i *in vitro* wykazały, że bromek rokuronium nie wykazuje działania mutagennego.

Nie badano działania rakotwórczego bromku rokuronium.

Badania polegające na podawaniu szczurom mikrodawk bromku rokuronium w okresie organogenezy nie wykazały, aby miał on letalne działanie na zarodek, powodował zmiany teratologiczne lub hamował rozwój płodu. Rocuronium Tamarang przenika przez łożysko samic szczurów w ograniczonym stopniu, jego niewielkie ilości są również odzyskiwane z ich mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu octan trójwodny

Sodu chlorek

Kwas octowy 99% (do dostosowania pH)

Kwas octowy 30% (do dostosowania pH)

Sodu wodorotlenek (do korekty pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Udokumentowano przypadki niezgodności fizycznej produktu Rocuronium Tamarang z roztworami zawierającymi następujące substancje czynne: amfoterycynę, amoksycylinę, azatioprynę, cefazolinę, kloksacylinę, deksametazon, diazepam, enoksymon, erytromycynę, famotydynę, furosemid, sodowy bursztynian hydrokortyzonu, insulinę, intralipid, metoheksytal, metyloprednizolon, sodowy bursztynian prednizolonu, tiopental, trimetoprym i wankomycynę.

Produktu leczniczego Rocuronium Tamarang nie wolno mieszać z innymi lekami poza tymi, które wymieniono w punkcie 6.6.

W przypadku podawania Rocuronium Tamarang tym samym zestawem do wlewów dożylnych, co inne leki, ważne jest, aby zestaw ten był odpowiednio przepłukany (np. roztworem 9 mg/l (0,9%) sodu chlorku) między podaniem Rocuronium Tamarang, a podaniem leków o wykazanej lub nieustalonej niezgodności z Rocuronium Tamarang.

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu

Po pierwszym otwarciu fiołki: zużyć bezpośrednio po otwarciu.

Okres ważności rozcieńczonego produktu leczniczego w trakcie jego stosowania:

Wykazana stabilność chemiczna i fizyczna produktu leczniczego w trakcie jego stosowania, po rozcieńczeniu go płynami infuzyjnymi (patrz punkt 6.6), wynosi 24 godziny w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony produkt leczniczy należy niezwłocznie zużyć. W przypadku, kiedy produkt nie zostanie niezwłocznie zużyty, jego użytkownik lub osoba go podająca są odpowiedzialni za przestrzeganie warunków i czasu jego przechowywania w trakcie stosowania, który normalnie nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że produkt leczniczy został rozcieńczony w kontrolowanych i sprawdzonych jałowych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołkę w zewnętrznym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Rocuronium Tamarang można również przechowywać poza lodówką w temperaturze do 25°C przez okres nie przekraczający 12 tygodni, po upływie którego produkt leczniczy należy wyrzucić. Produktu nie należy umieszczać z powrotem w lodówce po przechowywaniu go na zewnątrz.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po jego pierwszym otwarciu lub rozcieńczeniu wymieniono w punkcie 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysta, bezbarwna szklana fiołka (typ I), zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej oraz zamknięciem PP typu *Flip-off*.

Fiołki o pojemności 5 i 10 ml

Rozmiary opakowań:

10x 5 ml

12x 5 ml

(6x 10) x 5 ml (tylko dla Niemiec)

10x 10 ml

(2x 10) x 10 ml (tylko dla Niemiec)

Nie wszystkie opakowania mogą być dopuszczone do obrotu.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przeprowadzono badania zgodności produktu leczniczego z wymienionymi poniżej płynami infuzyjnymi, wykazano, że Rocuronium Tamarang w nominalnych stężeniach wynoszących 0,5 mg/ml i 2,0 mg/ml jest zgodny z: roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), roztworem glukozy 50 mg/ml (5%), roztworem glukozy 50 mg/ml (5%) w chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), wodą do wstrzykiwań i mleczanowym

roztworem Ringera. Podawanie produktu należy rozpocząć natychmiast po jego wymieszaniu i zakończyć w ciągu 24 godzin.

Wszelkie niezużyte produkty i odpady należy utylizować zgodnie z obowiązującymi lokalnie wymogami.

7. PODMIOT POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tamarang, S.A.
Balmes, 84, 4.º2ª
08008 Barcelona
Hiszpania

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16813

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

12.05.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.09.2011