

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Rokuronijev bromid B. Braun 10 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 10 mg rokuronijevog bromida.

Svaka ampula s 5 ml sadrži 50 mg rokuronijevog bromida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju

Bistra, bezbojna do blijedo smečkastožuta otopina

pH otopine: 3,8 to 4,2

Osmolalnost: 270 - 310 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rokuronijev bromid indiciran je u odraslih i pedijatrijskih bolesnika (od novorođenčadi rođene u terminu do adolescenata, 0 do < 18 godina) kao dodatak općoj anesteziji za olakšavanje endotrahealne intubacije tijekom rutinskog uvođenja u anesteziju te opuštanje skeletnih mišića tijekom operativnog zahvata.

U odraslih je rokuronijev bromid indiciran i za kratkotrajnu primjenu za olakšavanje endotrahealne intubacije tijekom uvođenja u anesteziju u brzom slijedu te kao dodatak u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) za olakšavanje intubacije i mehaničke ventilacije.

Vidjeti također dio 4.2 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kao i kod drugih neuromuskularnih blokatora, doziranje rekuronijevog bromida mora biti individualno prilagođeno svakom bolesniku. Prilikom određivanja doze potrebno je uzeti u obzir vrstu anestezije i očekivano trajanje operativnog zahvata, način sedacije i očekivano trajanje mehaničke ventilacije, moguće interakcije s ostalim istodobno primijenjenim lijekovima te stanje bolesnika. Za procjenu neuromuskularne blokade i oporavka preporučuje se odgovarajuća tehnika za praćenje neuromuskularne funkcije.

Operativni zahvati

Inhalacijski anestetici pojačavaju učinak neuromuskularne blokade rekuronijevog bromida. To pojačavanje postaje klinički značajno tijekom anestezije kada se dosegne određena koncentracija hlapljivog anestetika u tkivu. Zbog toga su potrebne prilagodbe u vidu primjene manjih doza održavanja s duljim intervalima između primjena ili smanjenja brzine infuzije rokuronijevog bromida tijekom dužih zahvata (dužih od 1 sata) uz inhalacijsku anesteziju.

Odrasli

U odraslih bolesnika sljedeće preporuke za doziranje mogu služiti kao općenite smjernice za endotrahealnu intubaciju i opuštanje mišića za kraće i dugotrajne operativne zahvate te za primjenu u jedinici intenzivnog liječenja.

Ovaj lijek namijenjen je samo za jednokratnu primjenu.

Endotrahealna intubacija

Standardna doza za intubaciju tijekom rutinske anestezije je 0,6 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine, čime se unutar 60 sekundi postižu odgovarajući uvjeti za intubaciju u gotovo svih bolesnika. Doza od 1,0 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine preporučuje se za olakšavanje endotrahealne intubacije tijekom uvođenja u anesteziju u brzom slijedu pri čemu se odgovarajući uvjeti za intubaciju također postižu unutar 60 sekundi u gotovo svih bolesnika. Ako se doza od 0,6 mg rokuronijevog bromida primjenjuje kod uvođenja u anesteziju u brzom slijedu, preporučuje se bolesnika intubirati 90 sekundi nakon primjene rokuronijevog bromida.

Doza održavanja:

Preporučena doza održavanja je 0,15 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine. U slučaju dugotrajne inhalacijske anestezije dozu je potrebno smanjiti na 0,075 – 0,1 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine.

Doze održavanja je najbolje dati kada se visina trzaja oporavi do 25% kontrolne visine trzaja ili kada su prisutna 2 do 3 odgovora na niz od četiri stimulacije (engl. train-of-four, TOF).

Kontinuirana infuzija:

Ako se rokuronijev bromid primjenjuje u kontinuiranoj infuziji preporučuje se dati udarnu dozu od 0,6 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine, a primjenu u infuziji započeti kad se neuromuskularna blokada počne povlačiti. Brzinu infuzije potrebno je prilagoditi tako da se odgovor trzaja održava na 10% kontrolne visine trzaja ili na 1 do 2 odgovora na TOF stimulaciju.

U odraslih je tijekom intravenske anestezije za održavanje neuromuskularne blokade na toj razini potrebna brzina infuzije u rasponu 0,3 – 0,6 mg/kg/h. Tijekom inhalacijske anestezije brzina infuzije treba biti u rasponu 0,3 – 0,4 mg/kg/h.

Nužno je neprekidno praćenje neuromuskularne blokade jer se potrebna brzina infuzije razlikuje od bolesnika do bolesnika te ovisno o vrsti anestezije.

Doziranje u trudnica:

U bolesnica koje se podvrgavaju carskom rezu preporučuje se primjena samo doze od 0,6 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine, budući da doza od 1,0 mg/kg nije ispitivana u ovoj skupini.

Povlačenje neuromuskularne blokade izazvane neuromuskularnim blokatorima može biti inhibirano ili nezadovoljavajuće u bolesnica koje su tijekom trudnoće primale magnezijeve soli za liječenje preeklampsije jer magnezijeve soli pojačavaju neuromuskularnu blokadu. Stoga se u tih bolesnica doza rokuronija mora smanjiti te titrirati prema visini trzaja.

Pedijatrijska populacija:

Za novorođenčad (0 – 27 dana), dojenčad (28 dana do 2 mjeseca), mlađu djecu (3 do 23 mjeseca), stariju djecu (2 – 11 godina) i adolescente (12 do ≤ 17 godina) preporučena doza za intubaciju tijekom rutinske anestezije te doza održavanja slične su onima za odrasle.

Međutim, trajanje djelovanja jednokratne doze za intubaciju bit će duže u novorođenčadi i dojenčadi nego u djece (vidjeti dio 5.1).

Brzina infuzije pri primjeni kontinuirane infuzije u pedijatrijskih bolesnika ista je kao i u odraslih, osim u starije djece. U starije djece može biti potrebna veća brzina infuzije.

Stoga se u starije djece preporučuje ista početna brzina infuzije kao u odraslih, a zatim ju treba prilagoditi tako da se tijekom zahvata odgovor trzaja održava na 10 % kontrolne visine trzaja ili na 1 ili 2 odgovora na TOF stimulaciju.

Iskustva s primjenom rokuronijevog bromida za uvođenje u anesteziju u brzom slijedu u pedijatrijskih bolesnika je ograničeno. Stoga se rokuronijev bromid ne preporučuje za olakšavanje endotrahealne intubacije tijekom uvođenja u anesteziju u brzom slijedu u pedijatrijskih bolesnika.

Stariji bolesnici i bolesnici s bolestima jetre i/ili žučnih puteva i/ili zatajenjem bubrega:

Standardna doza za intubaciju u gerijatrijskih bolesnika i bolesnika s bolestima jetre i/ili žučnih puteva i/ili zatajenjem bubrega tijekom rutinske anestezije je 0,6 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine. Za uvođenje u anesteziju u brzom slijedu u bolesnika u kojih se očekuje produljeno djelovanje treba razmotriti primjenu doze od 0,6 mg po kg tjelesne težine, međutim, odgovarajući uvjeti za intubaciju možda se neće postići za 90 sekundi nakon primjene rokuronijevog bromida. Bez obzira na primijenjenu tehniku anestezije, preporučena doza održavanja u tih bolesnika je 0,075 – 0,1 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine, a preporučena brzina infuzije je 0,3 – 0,4 mg/kg/h (vidjeti i Kontinuirana infuzija).

Bolesnici s prekomjernom tjelesnom težinom i pretili bolesnici:

Kod primjene u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilih bolesnika (definirani kao bolesnici čija je tjelesna težina veća od idealne za 30% ili više) dozu je potrebno smanjiti uzimajući u obzir nemasnu tjelesnu masu.

Postupci u jedinici intenzivnog liječenja

Endotrahealna intubacija

Za endotrahealnu intubaciju treba primjenjivati iste doze kao što je prethodno opisano za operativne zahvate.

Način primjene

Intravenski

Rokuronijev bromid primjenjuje se intravenski (i.v.) kao bolusna injekcija ili kao kontinuirana infuzija (za daljnje informacije vidjeti i dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Rokuronijev bromid je kontraindiciran u bolesnika s preosjetljivošću na rokuronij ili bromidni ion ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rokuronijev bromid smije primjenjivati samo iskusno osoblje upoznato s primjenom neuromuskularnih blokatora. Odgovarajuća oprema i osoblje za izvođenje endotrahealne intubacije i uspostavu mehaničke ventilacije moraju biti na raspolaganju za slučaj hitnosti.

S obzirom da rokuronijev bromid uzrokuje paralizu dišnih mišića, u bolesnika koji primaju ovu djelatnu tvar nužna je potpora mehaničkom ventilacijom sve do ponovnog uspostavljanja zadovoljavajućeg spontanog disanja. Kao i kod svih neuromuskularnih blokatora, važno je predvidjeti poteškoće s intubacijom, osobito prilikom primjene u sklopu uvođenja u anesteziju u brzom slijedu.

Kao i u slučaju drugih neuromuskularnih blokatora, pri primjeni rokuronija zabilježena je rezidualna kurarizacija. Kako bi se spriječile komplikacije nastale zbog rezidualne kurarizacije, ekstubacija se preporučuje tek nakon što se bolesnik dovoljno oporavi od neuromuskularne blokade. U obzir treba uzeti i druge čimbenike koji mogu uzrokovati rezidualnu kurarizaciju nakon ekstubacije u postoperativnom razdoblju (kao što su interakcije lijekova ili stanje bolesnika). Ako se u sklopu standardne kliničke prakse ne primjenjuje lijek za reverziju neuromuskularne blokade (kao što je sugamadeks ili inhibitori acetilkolinesteraze), treba razmotriti njegovu primjenu, osobito u slučajevima u kojima je veća vjerojatnost pojave rezidualne kurarizacije.

Prije napuštanja operacijske dvorane nakon anestezije nužno je pobrinuti se da bolesnik diše spontano, duboko i pravilno.

Nakon primjene neuromuskularnih blokatora može doći do anafilaktičke reakcije (vidjeti prethodni tekst). Uvijek je potrebno poduzeti mjere opreza za slučaj potrebe liječenja takvih reakcija. Posebne mjere opreza potrebno je poduzeti osobito u slučaju prethodnih anafilaktičkih reakcija na

neuromuskularne blokatore jer je zabilježena križna alergijska reaktivnost na neuromuskularne blokatore.

Doze veće od 0,9 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine mogu uzrokovati porast srčane frekvencije, a taj učinak može poništiti bradikardiju uzrokovanu drugim anestheticima ili stimulacijom vagusa.

Općenito, nakon dugotrajne primjene mišićnih relaksansa u JIL-u zabilježena je produljena paraliza i/ili slabost skeletnih mišića. Kako bi se spriječilo moguće produljenje neuromuskularne blokade i/ili predoziranje, tijekom primjene mišićnih relaksansa snažno se preporučuje praćenje neuromuskularnog prijenosa. Osim toga, bolesnicima je potrebno osigurati odgovarajuću analgeziju i sedaciju. Nadalje, mišićne relaksanse treba individualno titrirati do postizanja učinka. Sve navedeno trebaju provoditi ili nadzirati iskusni kliničari upoznati s učincima neuromuskularnih blokatora te odgovarajućim tehnikama praćenja neuromuskularne funkcije.

Nakon dugotrajne istodobne primjene nedepolarizirajućih neuromuskularnih blokatora i kortikosteroida redovito je zabilježena miopatija. Razdoblje istodobne primjene treba smanjiti na najmanju moguću mjeru (vidjeti dio 4.5).

Ako se za intubaciju koristi suksametonij, primjenu rokuronijevog bromida treba odgoditi do kliničkog oporavka bolesnika od neuromuskularne blokade inducirane suksametonijem.

Na farmakokinetiku i/ili farmakodinamiku rokuronijevog bromida mogu utjecati sljedeća stanja:

Bolesti jetre i/ili žučnih puteva i zatajenje bubrega

Rokuronijev bromid se izlučuje putem urina i žuči. Stoga se mora oprezno primjenjivati u bolesnika s klinički značajnim bolestima jetre i/ili žučnih puteva i/ili zatajenjem bubrega. U tih je skupina bolesnika primijećen produljeni učinak pri dozi od 0,6 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine.

Produljeno vrijeme cirkulacije

Stanja povezana s produljenim vremenom cirkulacije, kao što su kardiovaskularne bolesti, uznapredovala dob i edematozna stanja koja uzrokuju povećanje volumena distribucije, mogu pridonijeti sporijem nastupu djelovanja. Trajanje djelovanja također može biti produljeno zbog smanjenog klirensa iz plazme.

Neuromuskularne bolesti

Kao i druge neuromuskularne blokatore, rokuronijev bromid treba primijeniti uz izrazit oprez u bolesnika s neuromuskularnim bolestima ili u onih koji su preboljeli poliomijelitis jer odgovor na neuromuskularne blokatore u tim slučajevima može biti značajno promijenjen. Razmjer i vrsta takvih promjena mogu biti vrlo različiti. U bolesnika s miastenijom gravis ili s miasteničnim (Eaton-Lambertovim) sindromom male doze rokuronijevog bromida mogu imati vrlo jake učinke te dozu rokuronijevog bromida treba titrirati do postizanja odgovora.

Hipotermija

Tijekom operativnog zahvata u hipotermičkim uvjetima učinak neuromuskularne blokade rokuronijevog bromida se pojačava, a njegovo trajanje produljuje.

Pretilost

Kao i u slučaju drugih neuromuskularnih blokatora, djelovanje rokuronijevog bromida i spontani oporavak mogu biti produljeni u pretilih bolesnika kad se primijenjene doze računaju prema stvarnoj tjelesnoj težini.

Opekline

Poznato je da bolesnici s opeklinama razvijaju rezistenciju na nedepolarizirajuće neuromuskularne blokatore. Preporučuje se titriranje doze do postizanja odgovora.

Stanja koja mogu pojačati učinke rokuronijevog bromida

Hipokalijemija (npr. nakon jakog povraćanja, proljeva ili terapije diureticima), hipermagnezijemija, hipokalcijemija (nakon obilnih transfuzija), hipoproteinemija, dehidracija, acidoza, hiperkapnija i kaheksija.

Zato je teške poremećaje elektrolita, promijenjen pH krvi ili dehidraciju potrebno korigirati kad god je to moguće.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zabilježeno je da niže navedeni lijekovi mogu imati utjecaj na jačinu i/ili trajanje učinka nedepolarizirajućih neuromuskularnih blokatora:

Učinak drugih lijekova na rokuronijev bromid

Pojačavanje učinka:

- Halogenirani hlapljivi anestetici pojačavaju neuromuskularnu blokadu izazvanu rokuronijevim bromidom. Taj učinak postaje očit samo uz doziranje za održavanje (vidjeti dio 4.2). Poništavanje blokade inhibitorima acetilkolinesteraze također može biti inhibirano.
- Visoke doze tiopental, metohexitala, ketamina, fentanila, gama-hidroksibutirata, etomidata i propofola
- Nakon intubacije uz primjenu suksametonija. (vidjeti dio 4.4).
- Dugotrajna istodobna primjena kortikosteroida i rokuronija u JIL-u može dovesti do produljenog trajanja neuromuskularne blokade ili miopatije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Drugi lijekovi:

- antibiotici: aminoglikozidi, linkozamidi (npr. linkomicin i klindamicin), polipeptidni antibiotici i acilamino-penicilinski antibiotici, tetraciklini, visoke doze metronidazola.
- diuretici, kinidin i njegov izomer kinin, protamin, adrenergički blokatori, magnezijeve soli, blokatori kalcijevih kanala, litijeve soli, lokalni anestetici (lidokain i.v., bupivakain epiduralno) te akutna primjena fenitoina ili beta-blokatora.

Rekurarizacija je zabilježena nakon postoperativne primjene aminoglikozida, linkozamida, polipeptidnih i acilamino-penicilinskih antibiotika, kinidina, kinina i magnezijevih soli (vidjeti dio 4.4).

Smanjenje učinka:

- Neostigmin, edrofonij, piridostigmin, derivati aminopiridina
- Prethodna dugotrajna primjena fenitoina ili karbamazepina
- Inhibitori proteaze

Varijabilan učinak:

- Primjena drugih nedepolarizirajućih neuromuskularnih blokatora u kombinaciji s rokuronijevim bromidom može dovesti do slabljenja ili jačanja neuromuskularne blokade, ovisno o redoslijedu primjene te primijenjenom neuromuskularnom blokatoru.
- Davanje suksametonija nakon primjene rokuronijevog bromida može pojačati ili oslabiti učinak neuromuskularne blokade rokuronijevog bromida.

Učinak rokuronija na druge lijekove:

Kombinirana primjena s lidokainom može dovesti do bržeg nastupa učinka lidokaina.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija. Prethodno navedene interakcije te posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi u odraslih (vidjeti dio 4.4) treba uzeti u obzir i u pedijatrijskih bolesnika.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni rokuronijevog bromida u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Rokuronijev bromid smije se dati trudnici samo kad je to nužno te kad ordinirajući liječnik zaključi da koristi nadmašuju rizike.

Carski rez

U bolesnica koje se podvrgavaju carskom rezu rokuronijev bromid može se primjenjivati kao dio uvođenja u anesteziju u brzom slijedu pod uvjetom da se ne očekuje otežana intubacija te da je primijenjena dovoljna doza anestetika ili da je intubacija provedena uz suksametonij. Pokazalo se da je primjena rokuronijevog bromida tijekom carskog reza sigurna pri dozi od 0,6 mg/kg tjelesne težine. Rekuronijev bromid ne utječe na Apgar indeks, mišićni tonus fetusa niti na kardiorespiratornu prilagodbu.

Iz analize krvi uzorkovane iz pupkovine očito je da je prelazak rokuronijevog bromida kroz placentu ograničen te ne dovodi do klinički uočljivih nuspojava u novorođenčeta.

1. napomena: doza od 1,0 mg/kg ispitivana je tijekom uvođenja u anesteziju u brzom slijedu, ali ne u bolesnica tijekom carskog reza.

2. napomena: povlačenje neuromuskularne blokade izazvane neuromuskularnim blokatorima može biti inhibirano ili nezadovoljavajuće u bolesnica koje su tijekom trudnoće primale magnezijeve soli za liječenje preeklampsije jer magnezijeve soli pojačavaju neuromuskularnu blokadu. Stoga se u tih bolesnica doza rokuronijevog bromida mora smanjiti te titrirati prema visini trzaja.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se rokuronijev bromid/metaboliti u majčino mlijeko. Drugi lijekovi iz iste skupine pokazuju slabo izlučivanje u majčino mlijeko te slabu resorpciju u dojenčeta. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se rokuronijev bromid izlučuje u majčino mlijeko u zanemarivim količinama.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja rokuronijevim bromidom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učincima rokuronijevog bromida na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Rokuronijev bromid značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ne preporučuje se rad s potencijalno opasnim strojevima niti vožnja automobila tijekom prva 24 sata nakon potpunog oporavka od neuromuskularne blokade izazvane primjenom rekuronijevog bromida. S obzirom da se rokuronijev bromid primjenjuje dodatno uz opću anesteziju, u ambulantnih se bolesnika trebaju poduzeti mjere opreza uobičajene nakon opće anestezije.

4.8 Nuspojave

Učestalost nuspojava klasificirana je prema sljedećim kategorijama:

Manje često/rijetko	($> 1/10\ 000$ i $< 1/100$)
Vrlo rijetko	($< 1/10\ 000$)
Nepoznato	(učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Procjene učestalosti izvedene su iz nadzornih izvješća nakon puštanja lijeka u promet i podataka iz opće literature.

Podaci o praćenju lijeka nakon puštanja u promet ne mogu dati precizne podatke o učestalosti. Zbog toga je učestalost prijavljivanja podijeljena u tri kategorije, umjesto u pet.

Najčešće nuspojave su bol i/ili lokalne reakcije na mjestu injekcije, promjene vitalnih funkcija i produljena neuromuskularna blokada. Najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave lijeka tijekom praćenja nakon puštanja u promet su "anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije" i s njima povezani simptomi. Vidjeti i objašnjenja u nastavku.

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko:

- Preosjetljivost
- Anafilaktička reakcija*
- Anafilaktoidna reakcija*
- Anafilaktički šok
- Anafilaktoidni šok

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo rijetko:

- Flakcidna paraliza

Poremećaji oka

Nepoznato:

- Midrijaza, fiksne zjenice (u kontekstu potencijalnog povećanja permeabilnosti ili narušavanja integriteta krvno-moždane barijere)

Srčani poremećaji

Manje često/rijetko:

- Tahikardija

Nepoznato:

- Kounisov sindrom

Krvožilni poremećaji

Manje često/rijetko:

- Hipotenzija

Vrlo rijetko:

- Cirkulatorni kolaps i šok
- Navale crvenila

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Vrlo rijetko:

- Bronhospazam

Nepoznato

- Apneja
- Zatajenje disanja

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko:

- Osip, eritematozni osip
- Angioedem
- Urtikarija
- Svrbež
- Egzantem

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Vrlo rijetko:

- Slabost skeletnih mišića (nakon dugotrajne primjene u JIL-u)
- Steroidna miopatija (nakon dugotrajne primjene u JIL-u) (vidjeti dio 4.4)

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo rijetko:

- Edem lica

Manje često/rijetko:

- Neučinkovitost lijeka
- Smanjen učinak lijeka/terapijski odgovor
- Pojačan učinak lijeka/terapijski odgovor
- Bol i/ili lokalne reakcije na mjestu injekcije*

Pretrage

Vrlo rijetko:

- Porast razine histamina*

Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije

Vrlo rijetko:

- Komplikacije anestezije u dišnim putevima

Manje često/rijetko:

- Produljena neuromuskularna blokada*
- Produljen oporavak od anestezije

Pedijatrijska populacija

Tahikardija je identificirana kao nuspojava s učestalošću od 1,4 % meta-analizom 11 kliničkih ispitivanja primjene rokuronijevog bromida (do 1 mg/kg) u pedijatrijskih bolesnika (n = 704).

***Informacije o pojedinim nuspojavama**

Anafilaksija

Iako vrlo rijetko, prijavljene su teške anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije na neuromuskularne blokatore, uključujući i rokuronijev bromid. Anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije su: bronhospazam, kardiovaskularne promjene (npr. hipotenzija, tahikardija, cirkulatorni kolaps – šok) i promjene na koži (npr. angioedem, urtikarija). U nekim su slučajevima ove reakcije imale smrtni ishod. S obzirom da te reakcije mogu biti teške, uvijek se mora imati na umu mogućnost njihovog javljanja te poduzeti neophodne mjere opreza.

Reakcije na mjestu primjene injekcije

Tijekom uvođenja u anesteziju u brzom slijedu zabilježena je bol pri primjeni injekcije, osobito dok bolesnik nije još u potpunosti izgubio svijest te kada je za uvođenje primijenjen propofol. U kliničkim ispitivanjima bol pri primjeni injekcije zabilježena je u 16 % bolesnika u slučaju uvođenja u anesteziju u brzom slijedu primjenom propofola te u manje od 0,5 % bolesnika u slučaju uvođenja u anesteziju u brzom slijedu primjenom fentanila i tiopentala.

Porast razine histamina

S obzirom da je poznato da neuromuskularni blokatori mogu izazvati oslobađanje histamina i lokalno na mjestu injekcije i sistemski, prilikom primjene ovih lijekova uvijek se mora voditi računa o mogućem javljanju svrbeža i eritematoznih reakcija na mjestu injekcije i/ili generaliziranih histaminoidnih (anafilaktoidnih) reakcija (vidjeti i prethodni dio o anafilaktičkim reakcijama).

U kliničkim ispitivanjima zabilježen je samo neznatan porast prosječne razine histamina u plazmi nakon brze bolusne primjene 0,3 – 0,9 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine.

Produljena neuromuskularna blokada

Najčešća nuspojava nedepolarizirajućih neuromuskularnih blokatora kao skupine lijekova je produžetak farmakološkog djelovanja lijeka nakon planiranog razdoblja. Učinak može varirati od slabosti skeletnih mišića do jake i dugotrajne paralize skeletnih mišića koja može dovesti do respiratorne insuficijencije ili apneje.

Miopatija

Miopatija je prijavljena nakon primjene različitih neuromuskulotornih blokatora u JIL-u u kombinaciji s kortikosteoridima (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Glavni simptom predoziranja je produžena neuromuskularna blokada.

U ispitivanjima na životinjama teška depresija kardiovaskularne funkcije koja vodi do zatajenja srca nije nastupila sve dok nije primijenjena kumulativna doza od $750 \times ED_{90}$ (135 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine).

Liječenje

U slučaju predoziranja i produžene neuromuskularne blokade u bolesnika treba nastaviti mehaničku ventilaciju i sedaciju. Za prekid neuromuskularne blokade postoje dvije mogućnosti: (1) U odraslih se u slučaju izražene (jake) i duboke blokade za prekid učinka može primijeniti sugamadeks. Doza sugamadeksa za primjenu ovisi o razini neuromuskularne blokade. (2) Nakon što se javi spontani oporavak mogu se primijeniti inhibitor acetilkolinesteraze (npr. neostigmin, edrofonij, piridostigmin) ili sugamadeks koje je potrebno primijeniti u odgovarajućim dozama. Ako se primjenom inhibitora acetilkolinesteraze ne uspiju poništiti neuromuskularni učinci rekuronijevog bromida, mora se nastaviti s mehaničkom ventilacijom do uspostave spontanog disanja. Ponavljano doziranje inhibitora acetilkolinesteraze može biti opasno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: mišićni relaksansi, pripravci koji djeluju periferno, ostali spojevi kvaternih amonijevih baza.

ATK oznaka: M03AC09

Farmakodinamički učinci

Rokuronijev bromid je nedepolarizirajući neuromuskularni blokator brzog nastupa i srednje dugog djelovanja, a njegovo farmakološko djelovanje ima sva obilježja te skupine lijekova (kurariformni lijekovi). Djeluje kompetitivno na nikotinske kolinergičke receptore motoričke završne ploče. ED_{90} (doza potrebna za izazivanje 90%-tnog smanjenja visine trzaja palca nakon podražaja ulnarnog živca) tijekom balansirane anestezije iznosi približno 0,3 mg po kg tjelesne težine.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Rutinska praksa

Unutar 60 sekundi nakon intravenske primjene doze od 0,6 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine ($2 \times ED_{90}$ u sklopu balansirane anestezije) odgovarajući uvjeti za intubaciju mogu se postići u skoro svih bolesnika. U 80% tih bolesnika uvjeti za intubaciju ocijenjeni su izvrsnima. Unutar

2 minute postiže se opća paraliza mišića pogodna za bilo koju vrstu zahvata. Kliničko trajanje (vrijeme do spontanog oporavka visine trzaja na 25 % kontrolne vrijednosti) uz navedenu dozu je 30 – 40 minuta. Ukupno trajanje (vrijeme do spontanog oporavka visine trzaja na 90 % kontrolne vrijednosti) je 50 minuta. Prosječno vrijeme spontanog oporavka visine trzaja s 25% na 75% (indeks oporavka) nakon primjene 0,6 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine u bolus dozi je 14 minuta.

Pri dozama manjim od 0,3 – 0,45 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine ($1-1\frac{1}{2} \times 2 \times ED_{90}$) nastup djelovanja je sporiji, a trajanje djelovanja kraće (13 – 26 min). Nakon primjene 0,45 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine, prihvatljivi uvjeti za intubaciju postižu se nakon 90 sekundi.

Hitna intubacija

Tijekom uvođenja u anesteziju u brzom slijedu primjenom propofola, odgovarajući uvjeti za intubaciju postižu se unutar 60 sekundi u 93% bolesnika, a primjenom fentanila/tiopentala u 96% bolesnika nakon primjene doze od 1,0 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine. U 70% tih bolesnika uvjeti se ocjenjuju izvrsnima. Kliničko trajanje uz ovu dozu je približno 1 sat te se u tom vremenu može sigurno provesti reverzija neuromuskularne blokade. Nakon primjene doze od 0,6 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine, odgovarajući uvjeti za intubaciju pri uvođenju u anesteziju u brzom slijedu postižu se unutar prvih 60 sekundi primjenom propofola u 81% bolesnika, a primjenom fentanila/tiopentala u 75% bolesnika.

Primjena doza većih od 1,0 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine ne poboljšava značajno uvjete za intubaciju, međutim, trajanje učinka se produžuje. Doze veće od 4 x ED_{90} nisu ispitivane.

Intenzivna njega

Primjena rokuronija u jedinici intenzivne njege ispitivana je u dva otvorena ispitivanja. U ukupno 95 odraslih bolesnika primijenjena je početna doza od 0,6 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine, a nakon toga kontinuirana infuzija 0,2 – 0,5 mg/kg/h tijekom prvog sata primjene čim se visina trzaja oporavila do 10% ili su se ponovno javila 1 do 2 trzaja pri TOF stimulaciji. Doziranje je individualno titrirano. Tijekom sljedećih sati doza je smanjivana uz redovito praćenje TOF stimulacije. Ispitivana je primjena tijekom razdoblja do 7 dana.

Postignuta je odgovarajuća neuromuskularna blokada, no opažene su velike razlike među bolesnicima u brzini infuzije po satu i produžen oporavak od neuromuskularne blokade.

Vrijeme do oporavka omjera odgovora na niz od četiri stimulacije na vrijednost od 0,7 nije značajno povezano s ukupnim trajanjem infuzije rokuronija. Nakon kontinuirane infuzije u trajanju 20 sati ili više, medijan (raspon) vremena između oporavka drugog odgovora (T_2) na niz od četiri stimulacije i oporavka omjera odgovora na niz od četiri stimulacije na vrijednost 0,7 bio je između 0,8 i 12,5 sati u bolesnika bez višeorganskog zatajenja, a u onih s višeorganskim zatajenjem 1,2-25,5 sati.

Pedijatrijska populacija

Prosječno vrijeme nastupa djelovanja u dojenčadi, mlađe i starije djece pri dozi za intubaciju od 0,6 mg/kg je nešto kraće nego u odraslih. Usporedba pedijatrijskih dobnih skupina pokazala je da je prosječno vrijeme nastupa djelovanja u novorođenčadi i adolescenata (1 min) nešto duže nego u dojenčadi (0,4 min), mlađe djece (0,6 min) i starije djece (0,8 min).

Trajanje relaksacije i vrijeme do oporavka obično je kraće u djece u usporedbi s dojenčadi i odraslima. Usporedba pedijatrijskih dobnih skupina pokazala je da je prosječno vrijeme do ponovnog javljanja T_3 bilo produljeno u novorođenčadi (56,7 min) i dojenčadi (60,7 min) u usporedbi s mlađom djecom (45,3 min), starijom djecom (37,6 min) i adolescentima (42,9 min).

Prosječno (SD) vrijeme do nastupa djelovanja i kliničko trajanje nakon početne doze za intubaciju od 0,6 mg/kg rokuronija tijekom anestezije sa sevofluranom/dušikovim (I) oksidom i izofluranom/dušikovim (I) oksidom (održavanje) (pedijatrijski bolesnici) PP skupina*

	Vrijeme do maksimalne blokade** (min)	Vrijeme do ponovnog javljanja T_3 ** (min)
--	---------------------------------------	--

Novorođenčad (0 – 27 dana) n = 10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n = 9
Dojenčad (28 dana – 2 mjeseca) n = 11	0,44 (0,19) n = 10	60,71 (16,52) n = 11
Mlađa djeca (3 – 23 mjeseca) n = 30	0,59 (0,27) n = 28	45,46 (12,94) n = 27
Starija djeca (2 – 11 godina) n = 34	0,84 (0,29) n = 34	37,58 (11,82)
Adolescenti (12 – 17 godina) n = 31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n = 30

* Doza rokuronija primijenjena unutar 5 sekundi.

** Izračunano od završetka primjene doze rokuronija za intubaciju

Posebne populacije

U gerijatrijskih bolesnika i bolesnika s bolestima jetre ili bubrega, u kojih se anestezija provodi enfluranom ili izofluranom, trajanje djelovanja doze održavanja od 0,15 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine može biti nešto dulje (približno 20 min) nego u bolesnika bez narušene funkcije organa za izlučivanje u kojih se primjenjuje intravenska anestezija (približno 13 min). Pri višekratnom davanju preporučenih doza održavanja nije zabilježen kumulativni učinak (progresivno produljenje djelovanja).

Kardiovaskularni operativni zahvati

U bolesnika u kojih je planiran kardiovaskularni operativni zahvat najčešće kardiovaskularne promjene tijekom nastupa maksimalne blokade nakon primjene doze od 0,6 – 0,9 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine su blag i klinički zanemariv porast srčane frekvencije do 9 % i srednjeg arterijskog tlaka do 16 % u odnosu na kontrolne vrijednosti.

Antagonisti

Primjena inhibitora acetilkolinesteraze, kao što su neostigmin, piridostigmin ili edrofonij, djeluje antagonistički na učinak rokuronijevog bromida.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija i eliminacija

Nakon intravenske primjene jednokratne bolus doze rokuronijevog bromida, promjena koncentracije u plazmi tijekom vremena odvija se u tri eksponencijalne faze. U zdravih odraslih osoba prosječni (95 % CI) poluvijek eliminacije iznosi 73 (66 – 80) minute, (prividni) volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je 203 (193 – 214) ml/kg, a klirens iz plazme iznosi 3,7 (3,5 – 3,9) ml/kg/min.

Pri primjeni u obliku kontinuirane infuzije za olakšavanje mehaničke ventilacije tijekom razdoblja od 20 sati ili duljeg, prosječni poluvijek eliminacije je produljen, a prosječni (prividni) volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže povećan. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima zabilježene su velike razlike između bolesnika, koje su bile povezane s vrstom i ozbiljnošću zatajenja jednog ili više organa te s individualnim značajkama bolesnika. U bolesnika s višeorganskim zatajenjem zabilježen je prosječni ($\pm$ SD) poluvijek eliminacije od 21,5 ($\pm$ 3,3) sata, (prividni) volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže od 1,5 ($\pm$ 0,8) l·kg⁻¹ i klirens iz plazme od 2,1 ($\pm$ 0,8) ml/kg/min.

Rokuronijev bromid se izlučuje putem urina i žuči. Izlučivanje putem urina iznosi gotovo 40% unutar 12 – 24 sata. Nakon injekcije radioaktivno obilježene doze rokuronijevog bromida, prosječno se 47% radioaktivno obilježenog lijeka izluči putem urina, a 43% putem stolice nakon 9 dana. Otprilike se 50% doze prikupi u obliku rokuronijevog bromida.

Biotransformacija

U plazmi nisu pronađeni metaboliti.

Pedijatrijska populacija

Pravidni volumen distribucije u dojenčadi (3 – 12 mjeseci) veći je nego u starije djece (1 – 8 godina) i odraslih. U djece u dobi 3 – 8 godina klirens je veći, a poluvijek eliminacije je otprilike 20 minuta kraći nego u odraslih i djece u dobi < 3 godine.

Farmakokinetika rokuronijevog bromida u pedijatrijskih bolesnika (n = 146) starosti od 0 do 17 godina procijenjena je pomoću populacijske analize objedinjenih farmakokinetičkih podataka iz dva klinička ispitivanja u kojima je primijenjivana anestezija sevofluranom (uvođenje) i izofluranom/dušikom (I) oksidom (održavanje). Zabilježeno je da su svi farmakokinetički parametri linearno proporcionalni tjelesnoj težini, što se odrazilo u sličnom klirensu (l/h/kg). Volumen distribucije (l/kg) i poluvijek eliminacije (h) smanjuju se s dobi (godinama). Farmakokinetički parametri tipičnih pedijatrijskih bolesnika u pojedinim dobnim skupinama sažeto su prikazani u tablici u nastavku:

Procijenjeni farmakokinetički parametri rokuronijevog bromida u tipičnih pedijatrijskih bolesnika tijekom anestezije sevofluranom/dušikom (I) oksidom (uvođenje) i izofluranom/dušikom (I) oksidom (održavanje)

Farmakokinetički parametri	Raspon dobi bolesnika				
	Novorođenčad rođena u terminu (0 – 27 dana)	Dojenčad (28 dana do 2 mjeseca)	Mlađa djeca (3 – 23 mjeseca)	Starija djeca (2-11 godina)	Adolescenti (12 – 17 godina)
Klirens (l/kg/h)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Volumen distribucije (l/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
$t_{1/2\beta}$ (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

Gerijatrijski bolesnici i bolesnici s poremećajem rada bubrega

U gerijatrijskih bolesnika i bolesnika s poremećajem funkcije bubrega klirens iz plazme je nešto smanjen u usporedbi s onim u mlađih bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. U bolesnika s bolestima jetre prosječni poluvijek eliminacije produljen je za 30 minuta, a prosječni klirens iz plazme smanjen za 1 ml/kg/min. (vidjeti i dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Ispitivanja kancerogenog potencijala rekuronijevog bromida nisu provedena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

glukonolakton
natrijev acetat trihidrat
natrijev citrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Fizikalna inkompatibilnost dokazana je prilikom dodavanja rokuronijevog bromida u otopine koje sadrže sljedeće djelatne tvari: amfotericin, amoksicilin, azatioprin, cefazolin, kloksacilin,

deksametazon, diazepam, enoksimon, eritromicin, famotidin, furosemid, hidrokortizon natrijev sukcinat, inzulin, intralipid, metohexital, metilprednizolon, prednizolon natrijev sukcinat, tiopental, trimetoprim i vankomicin.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena ampula: 18 mjeseci

Nakon prvog otvaranja: Lijek se treba upotrijebiti odmah nakon otvaranja ampule.

Nakon razrjeđivanja:

Kemijska i fizikalna stabilnost otopine od 5,0 mg/ml i 0,1 mg/ml (razrijeđene otopinom za infuziju natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) i glukoze od 50 mg/ml (5 %)) u primjeni dokazana je tijekom 24 sata na sobnoj temperaturi i pri sobnom osvjetljenju u staklenoj, PE i PVC ambalaži.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi smijelo biti dulje od 24 sata na temperaturi 2 do 8 °C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojna LDPE ampula s 5 ml. Veličine pakiranja:

Pakiranje od 20 ampula od kojih svaka sadrži 5 ml.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Sva neiskorištena otopina mora se baciti.

Otopinu je prije primjene potrebno pregledati. Smije se upotrijebiti samo otopina koja je bistra i bez čestica.

Pokazalo se da je lijek Rokuronijev bromid B. Braun kompatibilan s otopinama za infuziju natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%) i glukoze od 50 mg/ml (5%).

Ako se rokuronijev bromid primjenjuje putem iste infuzijske linije kao i drugi lijekovi, važno je infuzijsku liniju odgovarajuće isprati (npr. otopinom za infuziju natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%)) između primjene rokuronijevog bromida i lijekova za koje je dokazana inkompatibilnost s rokuronijevim bromidom ili onih za koje kompatibilnost s rokuronijevim bromidom nije ustanovljena.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

LDPE ampule posebno su dizajnirane kako bi odgovarale luer-lock spojevima i luer lock štrcaljkama.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-972591010

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 01.12.2020.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22.08.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22.08.2025.