

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Rokuronijev bromid Fresenius Kabi 10 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Jedna bočica s 5 ml sadrži 50 mg rokuronijevog bromida.

Jedna bočica s 10 ml sadrži 100 mg rokuronijevog bromida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna bočica s 5 ml sadrži 0,72 mmol (ili 16,7 mg) natrija.

Jedna bočica s 10 ml sadrži 1,44 mmol (ili 33,4 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Bistra bezbojna do blijedo smečkasto žuta otopina.

pH otopine: 2,8-3,2

Osmolalnost: 270– 330 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Rokuronijev bromid Fresenius Kabi je indiciran u odraslih i pedijatrijskih bolesnika (od donešene novorođenčadi do adolescenata [0 do < 18 godina]) kao dodatak općoj anesteziji za olakšavanje endotrahealne intubacije tijekom rutinskog uvođenja u anesteziju i da bi se izazvala relaksacija poprečno prugaste muskulature tijekom kirurškog zahvata. U odraslih, Rokuronijev bromid Fresenius Kabi je također indiciran za olakšavanje intubacije tijekom uvođenja u anesteziju u brzom slijedu i kao dodatak u jedinicama intenzivnog liječenja za kratkotrajnu primjenu (npr. za olakšavanje intubacije).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Rokuronijev bromid Fresenius Kabi smije primijeniti samo iskusni zdravstveni djelatnik koji je upoznat s uporabom neuromuskularnih blokatora. Odgovarajuće prostorije i osoblje za endotrahealnu intubaciju i mehaničku ventilaciju moraju biti na raspolaganju za neposrednu primjenu.

Kao i kod drugih neuromuskularnih blokatora, doziranje rokuronijevog bromida mora biti individualizirano za svakog bolesnika. U određivanju doze mora se uzeti u obzir vrsta anestezije i očekivano trajanje kirurškog zahvata, način sedacije i očekivano trajanje mehaničke ventilacije, moguće interakcije s drugim lijekovima koji se istodobno primjenjuju te opće stanje bolesnika. Za procjenu neuromuskularnog bloka i oporavka, preporuča se uporaba odgovarajuće instrumentalne tehnike koja prati neuromuskularne funkcije.

Inhalacijski anestetici pojačavaju učinke neuromuskularnog bloka rokuronijevog bromida. To pojačavanje postaje klinički značajno tijekom anestezije, kada se u tkivima postigne određena koncentracije hlapivih tvari. Stoga se doza rokuronijevog bromida mora prilagoditi tako da se primjenjuju manje doze održavanja u manje učestalim intervalima ili da se uspori intravenska infuzija rokuronijevog bromida tijekom dugotrajnih zahvata (dulje od 1 sata) pod inhalacijskom anestezijom (vidjeti dio 4.5).

U odraslih bolesnika, sljedeće preporuke za doziranje mogu poslužiti kao opće smjernice za endotrahealnu intubaciju i mišićnu relaksaciju tijekom kirurških zahvata kratkog do dugog trajanja kao i za uporabu u jedinici intenzivnog liječenja.

Kirurški zahvati

Endotrahealna intubacija:

Standardna intubacijska doza tijekom rutinske anestezije je 0,6 mg/kg rokuronijevog bromida, nakon koje se u prvih 60 sekundi uspostave odgovarajući uvjeti za intubaciju u skoro svih bolesnika. Doza rokuronijevog bromida od 1,0 mg/kg preporuča se za olakšavanje uvjeta endotrahealne intubacije tijekom uvođenja u anesteziju u brzom slijedu, nakon koje se u prvih 60 sekundi uspostave odgovarajući uvjeti za intubaciju u skoro svih bolesnika. Ako se koristi doza rokuronijevog bromida od 0,6 mg/kg za uvođenje u anesteziju u brzom slijedu, preporuča se bolesnika intubirati 90 sekundi nakon primjene rokuronijevog bromida.

Veće doze

U slučaju potrebe za odabirom većih doza u pojedinim bolesnika, klinička ispitivanja nisu ukazala na povezanost početnih doza rokuronijevog bromida do 2 mg/kg s učestalijim ili težim kardiovaskularnim učincima. Primjena ovih visokih doza rokuronijevog bromida skraćuje vrijeme nastupa djelovanja i produljuje djelovanje (vidjeti dio 5.1.).

Doza održavanja

Preporučena doza održavanja je 0,15 mg/kg rokuronijevog bromida. U slučaju dugotrajne inhalacijske anestezije dozu treba smanjiti na 0,075-0,1 mg/kg rokuronijevog bromida.

Dozu održavanja najbolje je primijeniti kada se postigne 25%-tni oporavak amplitude trzaja u odnosu na kontrolnu vrijednost, ili kada su prisutna 2 do 3 odgovora na niz od četiri stimulacije.

Kontinuirana infuzija

Ako se rokuronijev bromid primjenjuje u kontinuiranoj infuziji, preporuča se dati udarnu dozu od 0,6 mg/kg rokuronijevog bromida te nakon početka oporavka neuromuskularnog bloka početi davati infuziju. Brzina infuzije mora se prilagoditi tako da se amplituda trzaja održava na 10% u odnosu na kontrolnu vrijednost, ili da se održava 1 do 2 odgovora na niz od četiri stimulacije.

U odraslih, tijekom intravenske anestezije, brzina infuzije potrebna za održavanje neuromuskularnog bloka na ovoj razini kreće se od 0,3-0,6 mg/kg/h, dok se tijekom inhalacijske anestezije kreće u rasponu od 0,3-0,4 mg/kg/h.

Preporuča se kontinuirano praćenje neuromuskularnog bloka, jer se potrebna brzina razlikuje od bolesnika do bolesnika kao i obzirom na vrstu primijenjene anestezije.

Doziranje u trudnica

U bolesnica tijekom carskog reza se preporuča samo doza od 0,6 mg/kg rokuronijevog bromida jer doze od 1,0 mg/kg nisu ispitivane u ovoj skupini bolesnica.

Reverzija neuromuskularnog bloka izazvanog neuromuskularnim blokatorima može biti inhibirana ili nezadovoljavajuća u bolesnica koje su tijekom trudnoće primale magnezijeve soli za liječenje toksemije jer magnezijeve soli pojačavaju neuromuskularni blok. Zbog toga u tih bolesnica dozu rokuronijevog bromida treba smanjiti i titrirati na amplitudu trzaja.

Za daljnje informacije, vidjeti također dio 4.6.

Pedijatrijska populacija

Za novorođenčad (u dobi od 0-27 dana), dojenčad (28 dana-2 mjeseca), mlađu djecu (3-23 mjeseca), stariju djecu (2-11 godina) i adolescente (12-17 godina) preporučena intubacijska doza tijekom rutinske anestezije kao i doza održavanja slične su onima u odraslih osoba. Međutim, trajanje djelovanja pojedinačne intubacijske doze bit će dulje u novorođenčadi i dojenčadi nego u djece (vidjeti dio 5.1.).

U slučaju kontinuirane infuzije u pedijatriji, brzina infuzije, osim u starije djece (2-11 godina), ista je kao u odraslih osoba. Za djecu od 2-11 godina starosti bi mogla biti potrebna veća brzina infuzije. Stoga se za stariju djecu (2-11 godina) preporuča ista početna brzina infuzije kao i u odraslih osoba, koju onda treba prilagoditi kako bi se amplituda trzaja održavala na 10% u odnosu na kontrolnu vrijednost, ili da se održava 1 do 2 odgovora na niz od četiri stimulacije tijekom kirurškog zahvata. Iskustvo s rokuronijevim bromidom u slučaju indukcije u brzom slijedu u pedijatrijskih bolesnika je ograničeno. Stoga se rokuronijev bromid ne preporuča za olakšavanje uvjeta endotrahealne intubacije tijekom uvođenja u anesteziju u brzom slijedu u pedijatrijskih bolesnika.

Doziranje u starijih bolesnika i bolesnika s oštećenjem funkcije jetre i/ili žučnih puteva i/ili zatajenjem bubrega

Standardna intubacijska doza u starijih bolesnika i bolesnika s bolestima jetre i/ili žučnih puteva i/ili zatajenjem bubrega tijekom rutinske anestezije je 0,6 mg/kg rokuronijevog bromida. Za uvođenje u anesteziju u brzom slijedu u bolesnika u kojih se očekuje produljeno djelovanje treba razmotriti primjenu doze od 0,6 mg/kg, međutim adekvatni uvjeti za intubaciju možda se neće uspostaviti 90 sekundi nakon primjene rokuronijevog bromida. Bez obzira na primijenjenu tehniku anestezije, preporučena doza održavanja u tih bolesnika je 0,075-0,1 mg/kg rokuronijevog bromida i preporučena brzina infuzije je 0,3-0,4 mg/kg/h (vidjeti Kontinuirana infuzija). (Vidjeti također dio 4.4.).

Bolesnici s prekomjernom tjelesnom težinom i pretili bolesnici

Kod primjene u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilih bolesnika (bolesnici čija je tjelesna težina 30% ili više iznad idealne tjelesne težine) doze se moraju smanjiti uzimajući u obzir idealnu tjelesnu težinu.

Postupci u jedinicama intenzivnog liječenja

Endotrahealna intubacija:

Za endotrahealnu intubaciju trebaju se primijeniti iste doze kako je prethodno opisano za kirurške zahvate.

Način primjene

Rokuronijev bromid Fresenius Kabi se primjenjuje intravenski kao bolus injekcija ili kao kontinuirana infuzija (za daljnje informacije vidjeti također dio 6.6.).

Ovaj lijek je samo za jednokratnu primjenu.

4.3. Kontraindikacije

Rokuronijev bromid kontraindiciran je u bolesnika s preosjetljivošću na rokuronijev bromid ili bromide ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Budući da rokuronijev bromid uzrokuje paralizu dišnih mišića, potrebno je obavezno provoditi ventilaciju bolesnika koji primaju ovaj lijek, do ponovne uspostave adekvatnog spontanog disanja. Kao i u slučaju drugih neuromuskularnih blokatora, važno je predvidjeti teškoće intubacije, posebno kada se primjenjuje kao dio tehnike uvođenja u anesteziju u brzom slijedu.

U slučaju poteškoća pri intubaciji zbog kojih bude potrebna hitna reverzija rokuronijem izazvanog neuromuskularnog bloka, potrebno je razmotriti primjenu sugamadeksa.

Kao i u slučaju drugih neuromuskularnih blokatora, kod rokuronija je zabilježen rezidualni neuromuskularni blok. U svrhu sprječavanja komplikacija do kojih dolazi zbog rezidualnog neuromuskularnog bloka, preporuča se ekstubirati samo nakon što se bolesnik dobro oporavio od neuromuskularnog bloka. U starijih bolesnika (65 godina i starijih) rizik od rezidualnog neuromuskularnog bloka mogao bi biti povećan. Treba uzeti u obzir i druge čimbenike koji mogu uzrokovati rezidualni neuromuskularni blok nakon ekstubacije u postoperacijskom razdoblju (kao što su interakcije lijekova ili stanje bolesnika). Ako se ne koriste kao dio standardne kliničke prakse, treba razmotriti primjenu lijeka za reverziju neuromuskularnog bloka (npr. sugamadeksa ili inhibitora acetilkolinesteraze), osobito u slučajevima gdje je veća vjerojatnost nastupa rezidualnog neuromuskularnog bloka.

Bitno je osigurati da bolesnik diše spontano, duboko i redovito prije napuštanja kirurške dvorane nakon anestezije.

Primijećena je visoka stopa križne preosjetljivosti kod neuromuskularnih blokatora. Stoga ukoliko je moguće potrebno je isključiti preosjetljivost na druge neuromuskularne blokatore prije uporabe rokuronijevog bromida. Rokuronijev bromid trebalo bi primjenjivati kod takvih pacijenata samo kada je apsolutno neophodno. Pacijenti koji su iskusili alergijsku reakciju u općoj anesteziji trebali bi se potom testirati na preosjetljivost na ostale neuromuskularne blokatore.

Razine doze više od 0,9 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine mogu povećati srčanu frekvenciju, a takav učinak može suzbiti bradikardiju koju proizvode drugi anestetici ili stimulacija vagusa.

Općenito, nakon dugotrajne primjene neuromuskularnih blokatora u jedinicama intenzivnog liječenja, zabilježena je produljena paraliza i/ili slabost skeletne muskulature. Kako bi se spriječilo moguće produljenje neuromuskularnog bloka i/ili predoziranje, izričito se preporuča praćenje neuromuskularnog prijenosa podražaja cijelim tijekom primjene neuromuskularnih blokatora. Uz to bolesnici trebaju primati odgovarajuću analgetsku i sedacijsku terapiju. Nadalje, neuromuskularne blokatore se mora individualno titrirati do učinka. To moraju učiniti iskusni liječnici (ili nadzirati postupak) koji su upoznati s njihovim djelovanjem, ali i s odgovarajućim tehnikama praćenja neuromuskularne funkcije.

Budući da se rokuronijev bromid uvijek primjenjuje uz druge lijekove, a imajući u vidu rizik od maligne hipertermije tijekom anestezije, čak i u odsutnosti poznatih čimbenika koji bi je mogli potaknuti, liječnici moraju biti upoznati s ranim simptomima, potvrdnom dijagnozom te liječenjem maligne hipertermije prije početka primjene anestezije. Ispitivanja na životinjama pokazala su da rokuronijev bromid nije faktor koji bi mogao potaknuti malignu hipertermiju. Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su rijetki slučajevi maligne hipertermije uz primjenu rokuronijevog bromida, međutim uzročna povezanost nije dokazana.

U jedinicama intenzivnog liječenja redovito je zabilježena miopatija nakon dugotrajne istodobne primjene drugih nedepolarizirajućih neuromuskularnih blokatora i kortikosteroida. Stoga treba što više reducirati razdoblje primjene neuromuskularnih blokatora u bolesnika koji istovremeno primaju neuromuskularne blokatore i kortikosteroide.

Rokuronij se smije primijeniti tek nakon što se bolesnik oporavi od neuromuskularne blokade inducirane suksametonijskim.

Sljedeća stanja mogu utjecati na farmakokinetiku i/ili farmakodinamiku rokuronijevog bromida:

Bolesti jetre i/ili žučnih puteva i zatajenje bubrega

Rokuronijev bromid se izlučuje mokraćom i putem žuči. Stoga se mora primijeniti s velikim oprezom u bolesnika s klinički značajnim bolestima jetre i/ili žučnih puteva i/ili zatajenjem bubrega. U tim skupinama bolesnika, produljeno djelovanje rokuronijevog bromida primijećeno je pri dozi od 0,6 mg/kg.

Produljeno vrijeme cirkulacije

Stanja u kojima je produljeno vrijeme cirkulacije, kao što su bolesti kardiovaskularnog sustava, starija dob i edematozna stanja koja uzrokuju povećanje volumena distribucije, mogu pridonijeti usporenom početku djelovanja. Trajanje djelovanja može također biti produljeno zbog smanjenog klirensa iz plazme.

Neuromuskularne bolesti

Slično drugim neromuskularnim blokatorima, rokuronijev bromid treba primijeniti uz najveći oprez u bolesnika s bolestima neuromuskularnog sustava ili u onih koji su preboljeli poliomijelitis jer odgovor na neuromuskularne blokatore u tim slučajevima može biti znatno promijenjen. Stupanj i vrsta promjena mogu biti vrlo različiti. U bolesnika s miastenijom gravis ili s miasteničnim (Eaton-Lambert) sindromom, male doze rokuronijevog bromida mogu izazvati vrlo jake učinke te dozu rokuronijevog bromida treba postupno podešavati do postizanja odgovora.

Hipotermija

Tijekom operacijskog zahvata u hipotermičkim uvjetima, povećava se učinak rokuronijevog bromida na neuromuskularni blok i produljuje njegovo djelovanje.

Pretilost

Slično drugim neuromuskularnim blokatorima, rokuronijev bromid može produljeno djelovati i produljiti spontani oporavak u pretilih bolesnika kad se primijenjene doze računaju prema stvarnoj tjelesnoj težini.

Opeklina

Poznato je da bolesnici s opeklinama razvijaju rezistenciju na nedepolarizirajuće neuromuskularne blokatore. Savjetuje se da se doza titrira prema odgovoru.

Hipertenzivna kriza u bolesnika s feokromocitomom

Na temelju podataka dobivenih nakon stavljanja lijeka u promet utvrđeni su slučajevi hipertenzivne krize koji su vremenski povezani s primjenom rokuronija u bolesnika s dijagnosticiranim ili latentnim feokromocitomom. Stoga je u takvih bolesnika rokuronij potrebno primjenjivati s oprezom.

Stanja koja mogu pojačati učinke rokuronijevog bromida

Hipokalemija (npr. nakon jakog povraćanja, proljeva i terapije diureticima), hipermagnezija, hipokalcemija (nakon višekratnih transfuzija), hipoproteinemija, dehidracija, acidoza, hiperkapnija, kaheksija.

Stanja kao što su teški poremećaji elektrolita, promijenjen pH krvi ili dehidracija, potrebno je korigirati ako je moguće.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 3,3 mg natrija po ml, što odgovara 0,17% maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sljedeći lijekovi mogu utjecati na intenzitet i/ili trajanje djelovanja nedepolarizirajućih neuromuskularnih blokatora:

Učinak drugih lijekova na rokuronijev bromid

Pojačavaju učinak:

- Halogenirani hlapljivi anestetici pojačavaju neuromuskularni blok rokuronijevog bromida. Učinak je očigledan samo u slučaju doze održavanja (vidjeti dio 4.2.). Reverzija bloka inhibitorima acetilkolinesteraze također može biti inhibirana.
- Nakon intubacije suksametonijem (vidjeti dio 4.4.)

- Visoke doze lijekova: tiopental, metohexital, ketamin, fentanil, gamahidroksibutirat, etomidat i propofol.
- Ostali nedepolarizirajući neuromuskularni blokatori.
- Prethodna primjena suksametonija (vidjeti dio 4.4).
- Dugotrajna istodobna primjena kortikosteroida i rokuronijevog bromida u jedinici intenzivnog liječenja može dovesti do produljenog trajanja neuromuskularnog bloka ili miopatije (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.)

Drugi lijekovi:

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

Zabilježena je rekurarizacija nakon poslijeoperacijske primjene aminoglikozida, linkozamida, polipeptidnih i acilaminopenicilinskih antibiotika, kinidina, kinina i magnezijevih soli (vidjeti dio 4.4.).

Smanjuju učinak:

- Neostigmin, edrofonij, piridostigmin, aminopiridinski derivati
- Prethodna kronična primjena kortikosteroida, fenitoina ili karbamazepina
- Noradrenalin (norepinefrin), azatioprin (samo prolazni i ograničeni učinak), teofilin, kalcijev klorid, kalijev klorid.
- Inhibitori proteaze (gabeksat, ulinastatin).

Varijabilni učinak:

- Primjena drugih nedepolarizirajućih neuromuskularnih blokatora u kombinaciji s rokuronijevim bromidom može dovesti do slabljenja ili jačanja neuromuskularnog bloka, ovisno o redoslijedu primjene te primijenjenom neuromuskularnom blokatoru.
- Suksametonij primijenjen nakon davanja rokuronijevog bromida, može pojačati ili oslabiti učinak rokuronijevog bromida na neuromuskularni blok.

Učinak rokuronijevog bromida na druge lijekove

Rokuronijev bromid u kombinaciji s lidokainom može dovesti do bržeg nastupa djelovanja lidokaina.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena službena ispitivanja interakcija. Gore navedene interakcije u odraslih bolesnika i posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi (vidjeti dio 4.4.) koja se odnose na njih također je potrebno uzeti u obzir u pedijatrijskih bolesnika.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o primjeni rokuronijevog bromida u trudnoći. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na posredne ili neposredne štetne učinke vezane uz trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porod ili postnatalni razvoj. Potreban je oprez pri propisivanju rokuronijevog bromida trudnicama.

Carski rez

U bolesnica u kojih će se izvoditi carski rez, rokuronijev bromid se može dati kao dio tehnike uvođenja u anesteziju u brzom slijedu, pod uvjetom da se ne očekuju problemi s intubacijom i da je primijenjena dovoljna doza anestetika, odnosno da primjena slijedi iza intubacije potpomognute suksametonijem. Doza rokuronijevog bromida od 0,6 mg/kg se pokazala sigurnom u roditelja u kojih će se izvoditi carski rez. Rokuronijev bromid ne utječe na Apgar indeks, mišićni tonus fetusa niti na kardiorespiratornu adaptaciju. Ispitivanja uzoraka krvi iz pupkovine pokazala su da dolazi do samo

ograničenog prolaza rokuronijevog bromida kroz posteljicu, što ne uzrokuje kliničke nuspojave u novorođenčadi.

Napomena 1: Doze od 1,0 mg/kg ispitivane su tijekom uvođenja u anesteziju u brzom slijedu, ali ne i u bolesnica tijekom carskog reza. Stoga se u ovoj skupini bolesnica preporuča samo doza od 0,6 mg/kg.

Napomena 2: Reverzija/prestanak neuromuskularnog bloka izazvanog neuromuskularnim blokatorima može biti inhibiran ili nezadovoljavajući u bolesnica koje su tijekom trudnoće primale magnezijeve soli za liječenje toksemije jer magnezijeve soli pojačavaju neuromuskularni blok. Zbog toga u tih bolesnica dozu rokuronijevog bromida treba smanjiti i titrirati je do trzajnog odgovora.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se rokuronijev bromid u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su beznačajne količine rokuronijevog bromida u majčinom mlijeku. Rokuronijev bromid se smije davati dojiljama samo kada liječnik odluči da je korist primjene veća od rizika. Nakon primjene jednokratne doze, ne preporuča se dojiti otprilike 6 sati, što odgovara pet duljina trajanja poluvremena eliminacije rokuronija.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Budući da se rokuronijev bromid koristi kao dodatak općoj anesteziji, treba poduzeti uobičajene mjere opreza nakon opće anestezije koje se primjenjuju kod ambulantnih bolesnika.

4.8. Nuspojave

Najčešće nuspojave obuhvaćaju bol/reakciju na mjestu primjene injekcije, promjene vitalnih znakova i produljeni neuromuskularni blok. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, najčešće zabilježene ozbiljne nuspojave su "anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije" i simptomi povezani s njima. Vidjeti i objašnjenja ispod tablice.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost ¹		
	Manje često/rijetko ² (<1/100, >1/10 000)	Vrlo rijetko (<1/10 000)	nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost Anafilaktička reakcija Anafilaktoidna reakcija Anafilaktički šok Anafilaktoidni šok	
Poremećaji živčanog sustava		Flakcidna paraliza	
Poremećaji oka			Midrijaza ³ Fiksirane zjenice ³
Srčani poremećaji	Tahikardija		Kounisov sindrom
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija	Cirkulatorni kolaps i šok Navale crvenila	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Bronhospazam	Apneja Zatajenje dišnog sustava
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Angioedem Urtikarija	

		Osip Eritematozni osip	
		Svrbež Egzantem	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Mišićna slabost ⁴ Steroidna miopatija ⁴	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Neučinkovitost lijeka Smanjeni učinak lijeka/terapijski odgovor Povećani učinak lijeka/terapijski odgovor Bol na mjestu primjene injekcije Reakcija na mjestu primjene injekcije	Edem lica	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Produljeni neuromuskularni blok Produljeni oporavak od anestezije	Komplikacije anestezije na dišnim putovima	

¹ Učestalost je procijenjena na temelju izvješća o praćenju nakon stavljanja u promet i podataka iz opće literature.

² Podaci o praćenju nakon stavljanja u promet ne mogu dati precizne brojčane vrijednosti vezane za incidenciju. Stoga je učestalost prijavljenih nuspojava podijeljena u dvije umjesto u pet kategorija.

³ U kontekstu potencijalnog povećanja permeabilnosti ili narušavanja integriteta krvno-moždane barijere

⁴ Nakon dugotrajne primjene u jedinici intenzivnog liječenja.

Anafilaksija

Iako vrlo rijetko, zabilježene su teške anafilaktičke reakcije na primjenu neuromuskularnih blokatora, uključujući i rokuronijev bromid. Anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije su sljedeće: bronhospazam, kardiovaskularne promjene (npr. hipotenzija, tahikardija, cirkulatorni kolaps - šok) i promjene na koži (npr. angioedem, urtikarija). U nekim slučajevima, ove reakcije imale su fatalni ishod. Obzirom na moguću težinu ovih reakcija, uvijek se mora uzeti u obzir da se one mogu pojaviti i treba poduzeti neophodne mjere opreza.

Reakcije na mjestu primjene injekcije

Tijekom uvođenja u anesteziju u brzom slijedu zabilježena je bol nakon primjene injekcije, naročito kada bolesnik još nije potpuno izgubio svijest i kada je za uvođenje primijenjen propofol. U kliničkim ispitivanjima bol nakon primjene injekcije zabilježena je u 16% bolesnika u kojih je uvođenje u anesteziju u brzom slijedu učinjeno s propofolom te u manje od 0,5% bolesnika u kojih je uvođenje u anesteziju u brzom slijedu učinjeno s fentanilom i tiopentalom.

Povećana razina histamina

Budući da je za neuromuskularne blokatore poznato da mogu inducirati lokalno i sustavno otpuštanje histamina, prilikom primjene ovih lijekova uvijek se mora uzeti u obzir moguća pojava svrbeža i eritematoznih reakcija na mjestu uboda i/ili općih histaminoidnih (anafilaktoidnih) reakcija (vidjeti odlomak "Anafilaksija" iznad).

U kliničkim ispitivanjima primijećena su samo neznatna povećanja srednje vrijednosti razine histamina u plazmi nakon brze bolus primjene 0,3 – 0,9 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine.

U prijavama nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena je preosjetljivost za rokuronij, kao i za kompleks rokuronij-sugamideks.

Produljeni neuromuskularni blok

Najčešća nuspojava do koje dolazi primjenom nedepolarizirajućih blokatora kao skupine lijekova je produljenje farmakološkog učinka lijeka u odnosu na potrebni period. To može varirati od slabosti poprečno prugaste muskulature do dubokog i produljenog neuromuskularnog bloka koji dovodi do respiratorne insuficijencije ili apneje.

Miopatija

Zabilježena je miopatija nakon primjene različitih neuromuskularnih blokatora u kombinaciji s kortikosteroidima u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Meta-analiza 11 kliničkih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika (n=704) s rokuronijevim bromidom (u dozi do 1 mg/kg) pokazala je da se tahikardija javlja kao nuspojava s učestalošću od 1,4%.

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

U slučaju predoziranja i produljenog neuromuskularnog bloka, u bolesnika treba nastaviti primjenu ventilacije i sedacije. Postoje dvije mogućnosti reverzije neuromuskularnog bloka: (1) U odraslih, sugamadeks se može primijeniti za reverziju izrazitog (jakog) i dubokog bloka. Doza sugamadeksa koju treba primijeniti ovisi o razini neuromuskularnog bloka. (2) Nakon što počne spontani oporavak može se primijeniti odgovarajuća doza inhibitora acetilkolinesteraze (npr. neostigmin, edrofonij, piridostigmin) ili sugamadeksa. Kada primjenom inhibitora acetilkolinesteraze izostane reverzija neuromuskularnog učinka rokuronijevog bromida, ventilacija se mora nastaviti do uspostave spontanog disanja. Ponovljena doza inhibitora acetilkolinesteraze može biti štetna.

U istraživanjima na životinjama, teška depresija kardiovaskularnih funkcija, koja u konačnici dovodi do kolapsa kardiovaskularnog sustava, pojavila se tek kod primjene kumulativne doze od 750xED₉₀ (135 mg/kg rokuronijevog bromida).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Mišićni relaksansi; pripravci koji djeluju periferno, drugi kvaterni amonijevi spojevi.

ATK oznaka: M03AC09

Mehanizam djelovanja

Rokuronijev bromid je nedepolarizirajući neuromuskularni blokator, brzog nastupa i srednje dugog djelovanja, koji pokazuje sva karakteristična farmakološka djelovanja tipična za tu skupinu lijekova (kurariformno). Djeluje kompetitivno na nikotinske kolinergičke receptore smještene na motoričkoj završnoj ploči. To djelovanje antagoniziraju inhibitori acetilkolinesteraze kao što su neostigmin, edrofonij i piridostigmin.

Farmakodinamički učinci

ED₉₀ (doza potrebna da izazove 90%-tno smanjenje amplitude trzaja palca nakon podražaja ulnarnog živca) tijekom intravenske anestezije iznosi približno 0,3 mg/kg rokuronijevog bromida. ED₉₅ u dojenčadi (0,25 mg/kg) je niža doza nego u odraslih osoba (0,35 mg/kg) i djece (0,40 mg/kg).

Intubacija tijekom rutinske anestezije

U prvih 60 sekundi nakon intravenske primjene rokuronijevog bromida u dozi od 0,6 mg/kg (2 x ED₉₀ tijekom intravenske anestezije) postižu se zadovoljavajući uvjeti za intubaciju u skoro svih bolesnika, od kojih se u 80% bolesnika postižu izvrsni uvjeti za intubaciju. Opća paraliza mišića potrebna za bilo koju vrstu zahvata postiže se tijekom 2 minute.

Kliničko trajanje (trajanje do spontanog oporavka amplitude trzaja na 25% kontrolne vrijednosti) je 30 do 40 minuta. Ukupno trajanje (vrijeme do spontanog oporavka amplitude trzaja na 90% kontrolne vrijednosti) je 50 minuta. Srednja vrijednost vremena do spontanog oporavka amplitude trzaja od 25% na 75% (indeks oporavka) nakon primjene rokuronijevog bromida u bolus dozi od 0,6 mg po kg tjelesne težine je 14 minuta.

S manjim dozama od 0,3 – 0,45 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine (1 - 1 ½ x 2 x ED₉₀), početak učinka je sporiji, a trajanje djelovanja kraće. Nakon primjene rokuronijevog bromida u dozi od 0,45 mg/kg, prihvatljivi uvjeti za intubaciju nastaju nakon 90 sekundi. Pri visokim dozama od 2 mg/kg, kliničko trajanje iznosi 110 minuta.

Uvođenje u anesteziju u brzom slijedu

Tijekom uvođenja u anesteziju u brzom slijedu primjenom propofola ili fentanila/tiopentala u anesteziji, zadovoljavajući uvjeti za intubaciju postižu se unutar 60 sekundi u 93%, odnosno 96% bolesnika, nakon primjene doze rokuronijevog bromida od 1,0 mg po kg tjelesne težine. Od toga se 70% ocjenjuje izvrsnim. Kliničko trajanje s ovom dozom iznosi približno 1 sat i u tom se vremenu neuromuskularni blok može sigurno povratiti.

Nakon primjene doze rokuronijevog bromida od 0,6 mg po kg tjelesne težine, zadovoljavajući uvjeti za intubaciju postižu se u prvih 60 sekundi u 81% bolesnika tijekom brze indukcije anestezije u slijedu primjenom propofola, odnosno 75% bolesnika tijekom brze indukcije anestezije u slijedu primjenom fentanila/tiopentala.

Intenzivno liječenje

Primjena rokuronijevog bromida u jedinici za intenzivno liječenje ispitivana je u dva otvorena ispitivanja. Ukupno 95 odraslih bolesnika liječeno je početnom dozom od 0,6 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine, nakon čega je slijedila kontinuirana infuzija od 0,2 – 0,5 mg/kg/h tijekom prvog sata primjene odmah nakon oporavka amplitude trzaja na 10% ili nakon ponovnog javljanja 1 do 2 trzaja na niz od četiri stimulacije. Doze su individualno titrirane. U sljedećim satima doze su se smanjivale uz redovno praćenje niza od četiri stimulacije. Ispitivana je primjena u periodu do 7 dana.

Postignuta je primjerena neuromuskularna blokada, no zabilježena je visoka varijabilnost u brzini infuzije po satu između bolesnika te produljeni oporavak od neuromuskularne blokade.

Vrijeme oporavka na omjer niza od četiri stimulacije do vrijednosti od 0,7 nije značajno povezano s ukupnim trajanjem infuzije rokuronija. Nakon kontinuirane infuzije u trajanju od 20 sati ili više, medijan (raspon) između oporavka na razini T₂ niza od četiri stimulacije i oporavka omjera odgovora na niz od četiri stimulacije do vrijednosti od 0,7 varirao je između 0,8 i 12,5 sati u bolesnika bez višeorganskog zatajenja, a u onih s višeorganskim zatajenjem 1,2 – 25,5 sati.

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

U bolesnika starije dobi i bolesnika s bolestima jetre i/ili bubrega, u kojih se anestezija provodi enfluranom ili izofluranom, trajanje učinka rokuronijevog bromida primijenjenog u dozi održavanja od 0,15 mg po kg tjelesne težine može biti nešto dulje (približno 20 minuta) nego u bolesnika bez narušene funkcije organa za izlučivanje na intravenskoj anesteziji (približno 13 minuta) (vidjeti dio 4.2). Nije zabilježen kumulativni učinak (progresivno povećanje trajanja djelovanja) višekratnim davanjem preporučenih doza.

Pedijatrijska populacija

Srednja vrijednost vremena početka djelovanja u dojenčadi, male djece i veće djece pri intubacijskoj dozi od 0,6 mg/kg je nešto kraća nego u odraslih osoba. Usporedba po dobi unutar pedijatrijskih skupina pokazala je da je srednja vrijednost vremena do početka djelovanja u novorođenčadi i adolescenata (1 min) nešto dulje nego u dojenčadi (0,4 min), male djece (0,6 min) i veće djece (0,8 min). Trajanje relaksacije i vrijeme do oporavka obično je kraće u veće djece u usporedbi s dojenčadi i odraslim osobama. Usporedba po dobi unutar pedijatrijskih skupina pokazala je da je srednja vrijednost vremena do ponovne pojave T3 bilo produljeno u novorođenčadi (56,7 min) i dojenčadi (60,7 min) u usporedbi s vremenom u male djece (45,4 min), veće djece (37,6 min) i adolescenata (42,9 min).

Srednja vrijednost (SD) vremena početka djelovanja i kliničko trajanje nakon početne intubacijske doze od 0,6 mg/kg rokuronija tijekom anestezije (održavanja) primjenom sevoflurana/dušikova (I) oksida i izoflurana/dušikova (I) oksida (pedijatrijski bolesnika)- skupina po realiziranom protokolu*

	Vrijeme do maksimalnog bloka** (min)	Vrijeme do ponovne pojave T3** (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
Mala djeca (3 mjeseca-23 mjeseci) n=28	0,59 (0,27) n=28	45,46 (12,94) n=27
Veća 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 u roku od 5 sekundi

** Izračunato na kraju primjene intubacijske doze rokuronija

Kardiovaskularni kirurški zahvat

U bolesnika koji se pripremaju za kardiovaskularni kirurški zahvat, najčešće kardiovaskularne promjene primijećene tijekom nastupa maksimalnog bloka nakon primjene rokuronijevog bromida u dozi od 0,6 – 0,9 mg po kg tjelesne težine jesu blago i klinički beznačajno povećanje srčane frekvencije do 9% i povećanje srednje vrijednosti arterijskog tlaka do 16% u odnosu na kontrolne vrijednosti.

Reverzija mišićne relaksacije

Djelovanje rokuronija može se poništiti primjenom sugamadeksa ili inhibitora acetilkolinesteraze (neostigmin, piridostigmin ili edrofonij). Sugamadeks se može davati za rutinsku reverziju (nakon 1-2 posttetanička trzaja do ponovne pojave T2) ili hitnu reverziju (3 minute nakon primjene rokuronij bromida).

Inhibitori acetilkolinesteraze mogu se primijeniti pri ponovnoj pojavi T2, odnosno pri prvim znakovima kliničkog oporavka.

5.2. Farmakokinetička svojstva

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

Klirens plazme u bolesnika starije dobi i bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega neznatno je smanjen u odnosu na mlađe bolesnike s normalnom funkcijom bubrega. U bolesnika s bolešću jetre,

srednja vrijednost poluvijeka eliminacije je produljena za 30 minuta, a srednja vrijednost klirensa plazme je smanjena za 1 ml/kg/min. (Također vidjeti dio 4.2).

Kada se primijeni kao kontinuirana infuzija za olakšavanje mehaničke ventilacije tijekom perioda od 20 sati ili dulje, srednja vrijednost poluvijeka eliminacije i srednja vrijednosti (prividan) volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže su produljeni. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima ustanovljena je znatna razlika među bolesnicima ovisno o prirodi i opsegu (više)organskog zatajenja kao i individualnim osobinama bolesnika. U bolesnika s višeorganskim zatajenjem zabilježena je srednja vrijednost poluvijeka eliminacije (\pm SD) od 21,5 (\pm 3,3) sati, (prividan) volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže od 1,5 (\pm 0,8) l/kg i klirens plazme od 2,1 (\pm 0,8) ml/kg/min.

Rokuronijev bromid se izlučuje u mokraći i žuči. Mokraćom se izluči gotovo 40% u roku od 12-24 sata. Nakon injekcije radioaktivno označene doze rokuronijevog bromida, izlučivanje radioaktivno označenog lijeka mokraćom iznosi prosječno 47%, a stolicom 43% nakon 9 dana. Otprilike se 50% doze može pronaći u obliku rokuronijevog bromida. U plazmi nisu otkriveni metaboliti.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika rokuronijevog bromida u pedijatrijskih bolesnika (n=146) u dobi u rasponu od 0 do 17 godina procijenila se pomoću populacijske analize objedinjenih farmakokinetičkih podataka iz dva klinička ispitivanja anestezije sevofluranom (uvođenje) i izofluranom/dušikovim (I) oksidom (održavanje). Utvrđeno je da su svi farmakokinetički parametri linearno proporcionalni tjelesnoj težini što se vidjelo po sličnom klirensu (l/kg/h). Volumen raspodjele (l/kg) i poluvijek eliminacije (h) smanjuju se s dobi (godinama). Farmakokinetički parametri u tipičnih dobnih skupina pedijatrijskih bolesnika navedeni su u sljedećoj tablici:

Procijenjeni farmakokinetički parametri rokuronijevog bromida u tipičnih pedijatrijskih bolesnika tijekom anestezije sevofluranom i dušikovim (I) oksidom (indukcija) i izofluranom/dušikovim (I) oksidom (anestezija održavanja)

Farmakokinetički parametar	Raspon dobi bolesnika				
	Novorođenčad (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 raspodjele (l/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
$t_{1/2}$ (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

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, reproduktivne toksičnosti i genotoksičnosti. Ispitivanja karcinogenosti nisu provedena na rokuronijevom bromidu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Voda za injekcije
Natrijev klorid
Kloridna kiselina
Natrijev hidroksid (za podešavanje pH vrijednosti)

6.2. Inkompatibilnosti

Dokazana je fizikalna inkompatibilnost kada se rokuronijev bromid dodaje otopinama koje sadrže sljedeće djelatne tvari: amfotericin, amoksicilin, azatioprin, cefazolin, kloksacilin, deksametazon, diazepam, enoksimon, eritromicin, famotidin, furosemid, hidrokortizon natrijev sukcinat, inzulin, intralipid, metoheksital, 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 bočica: 2 godine

Otvorena bočica: Lijek se mora primijeniti odmah nakon otvaranja bočice.

Nakon razrjeđivanja:

Kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine u primjeni dokazana je tijekom 72 sata na temperaturi do 30 °C.

S mikrobiološkog stajališta razrijeđeni lijek potrebno je odmah primijeniti. Ako se lijek ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljene otopine postaju odgovornost korisnika, i obično nisu dulji od 24 sata pri temperaturi od 2 do 8°C, osim ako je postupak razrjeđivanja proveden u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojna staklena bočica (staklo vrste I) s bromobutilnim čepom i aluminijskom kapičicom.

Sadržaj bočica: 5 ml ili 10 ml.

Veličine pakiranja:

Pakiranje od 5 i 10 bočica od kojih svaka sadrži 5 ml.

Pakiranje od 5 i 10 bočica od kojih svaka sadrži 10 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorištenu otopinu potrebno je baciti.

Otopinu je prije uporabe potrebno vizualno pregledati. Smije se koristiti samo bistra otopina gotovo bez čestica.

Pokazalo se da je Rokuronijev bromid Fresenius Kabi kompatibilan s: otopinom koja sadrži 9 mg/ml (0,9%) natrijeva klorida, 50 mg/ml (5%) glukoze, 50 mg/ml (5%) glukoze u 9mg/ml (0,9%) natrijevog klorida, otopinom Ringerovog laktata i sterilnom vodom za injekcije.

Ako se rokuronijev bromid primjenjuje istom infuzijskom linijom koja sadrži druge lijekove, važno je da se infuzijska linija ispere na odgovarajući način (npr. otopinom za infuziju koja sadrži 9 mg/ml (0,9%) natrijeva klorida) između primjene rokuronijevog bromida i drugih lijekova za koje je

dokazana inkompatibilnost s rokuronijevim bromidom ili za koje nije ustanovljena kompatibilnost s rokuronijevim bromidom.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi d.o.o.
Radnička cesta 37a
10 000 Zagreb

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

HR-H-382871506

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 07.10.2020.

Datum posljednje obnove odobrenja: 13.10.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23. veljače 2026.