SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Rokuronijev bromid hameln 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 2,5 ml sadrži 25 mg rokuronijevog bromida.
Jedna ampula/bočica s 5 ml sadrži 50 mg rokuronijevog bromida.
Jedna ampula/bočica s 10 ml sadrži 100 mg rokuronijevog bromida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju / infuziju.

Bistra, bezbojna do blijedo smećkasto-žuta otopina.
pH otopine: 3,8 do 4,2
Osmolalnost: 270 – 310 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rokuronijev bromid je indiciran u odraslih i pedijatrijskih bolesnika (od novorođenčadi do adolescenata (0 do < 18 godina)) kao dodatak općoj anesteziji radi lakše endotrahealne intubacije tijekom rutinske indukcije u slijedu te radi opuštanja poprečno-prugastih mišića tijekom kirurškog zahvata. U odraslih osoba rokuronijev bromid također je indiciran za lakšu endotrahealnu intubaciju tijekom brze indukcije u slijedu te kao dodatak u jedinici intenzivne njege (npr. za lakšu intubaciju) za kratkoročnu uporabu.Vidjeti dijelove 4.2 i 5.1

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kao i kod drugih neuromuskularnih blokatora, doziranje rokuronijevog bromida mora biti individualizirano za svakog bolesnika. Prilikom utvrđivanja doze mora se uzeti u obzir način pružanja anestezije i očekivano trajanje kirurškog zahvata, način sedacije i očekivano trajanje mehaničke ventilacije, moguće interakcije s drugim lijekovima koji se daju istodobno i stanje bolesnika. Preporučuje se primjena odgovarajuće neuromuskularne tehnike praćenja za procjenu neuromuskularnog bloka i oporavka.
Inhalacijski anestetici pojačavaju učinke neuromuskularnog bloka rokuronijevog bromida. To pojačanje postaje klinički značajno tijekom anestezije kada se u tkivu postigne određena koncentracija hlapivih tvari. Prema tome, mora se izvršiti usklađivanje primjenom manjih

HALMED
01 - 10 - 2026
ODOBRENO

doza održavanja u manje čestim intervalima ili primjenom niže stope infuzije rokuronijevog bromida tijekom dugotrajnih zahvata (duljih od 1 sata) pod inhalacijskom anestezijom.

U odraslih bolesnika sljedeće preporučene doze mogu služiti kao opće smjernice za endotrahealnu intubaciju i opuštanje mišića za kratke ili dugotrajne kirurške zahvate te za primjenu u jedinici za intenzivnu njegu.
Lijek je samo za jednokratnu uporabu.

Kirurški zahvati

Endotrahealna intubacija:
Standardna doza intubacije tijekom rutinske anestezije iznosi 0,6 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine, nakon koje se u prvih 60 sekundi uspostave odgovarajući uvjeti za intubaciju u gotovo svih bolesnika. Doza rokuronijevog bromida od 1,0 mg po kg tjelesne težine preporučuje se za olakšavanje uvjeta endotrahealne intubacije tijekom brze indukcije u slijedu, nakon koje se u prvih 60 sekundi uspostave odgovarajući uvjeti za intubaciju u gotovo svih bolesnika. Ako se za brzu indukciju u slijedu koristi doza rokuronijevog bromida od 0,6 mg po kg tjelesne težine, preporučuje se intubacija bolesnika 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 se mora smanjiti na 0,075 – 0,1 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine.
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 obliku kontinuirane infuzije, preporučuje se primjena udarne doze od 0,6 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine te nastavak primjene u obliku infuzije nakon početka oporavka neuromuskularnog bloka. Brzina infuzije mora se prilagoditi tako da se amplituda trzaja održava na 10% u odnosu na kontrolnu vrijednost trzaja ili da se održava 1 do 2 odgovora na niz od četiri stimulacije.
U odraslih osoba pod intravenskom anestezijom brzina infuzije potrebne za održavanje neuromuskularnog bloka na ovoj razini kreće se od 0,3 – 0,6 mg/kg/h. Pod inhalacijskom anestezijom brzina infuzije kreće se od 0,3 – 0,4 mg/kg/h.
Važno je kontinuirano praćenje neuromuskularnog bloka jer se potrebna brzina razlikuje od bolesnika do bolesnika, kao i s obzirom na vrstu primijenjene anestezije.

Doziranje u trudnoći:
U bolesnica koje su podvrgnute carskom rezu preporučuje se primjena samo jedne doze od 0,6 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine jer doza od 1,0 mg/kg još nije ispitana u ovoj skupini bolesnika.
Reverzija neuromuskularnog bloka koju izazivaju neuromuskularni blokatori može biti inhibirajuća ili nezadovoljavajuća u bolesnica koje primaju magnezijeve soli za toksemiju u trudnoći jer magnezijeve soli pojačavaju neuromuskularnu blokadu. Stoga se u tih bolesnica mora smanjiti dozu rokuronija i titrirati na amplitudu trzaja.

Doziranje u pedijatrijskih bolesnika:
Za novorođenčad (0 - 28 dana), dojenčad (28 dana do 3 mjeseca), malu djecu (> 3 mjeseca do 2 godine), veću djecu (2-11 godina) i adolescente (12 do 17 godina) preporučena intubacijska doza tijekom rutinske anestezije i doza održavanja slične su dozama u odraslih osoba.
Međutim, trajanje djelovanja jedne intubacijske doze dulje je u novorođenčadi i male djece nego u veće djece (vidjeti dio 5.1).

HALMED
01 - 10 - 2026
ODOBRENO

U slučaju kontinuirane infuzije u pedijatrijskih je bolesnika brzina infuzije, osim u veće djece, ista kao u odraslih osoba. Za veću djecu bi mogla biti potrebna veća brzina infuzije.
Stoga se za veću djecu preporučuje ista početna brzina infuzije kao i u odraslih osoba te se mora prilagoditi 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 za vrijeme postupka.
Iskustvo s rokuronijevim bromidom u slučaju brze indukcije u slijedu je ograničeno u pedijatrijskih bolesnika. Stoga se rokuronijev bromid ne preporučuje za olakšavanje uvjeta endotrahealne intubacije tijekom brze indukcije u slijedu u pedijatrijskih bolesnika.

Doziranje u bolesnika starije dobi i bolesnika s bolestima jetre i/ili žučnih putova i/ili insuficijencijom bubrega:
Standardna intubacijska doza u bolesnika starije dobi i bolesnika s bolešću jetre i/ili žučnih putova i/ili bubrežnim zatajenjem tijekom rutinske anestezije iznosi 0,6 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine. Preporučuje se razmotriti dozu rokuronijevog bromida od 0,6 mg po kg tjelesne težine za brzu indukciju anestezije u slijedu u bolesnika za koje se očekuje produljeno trajanje djelovanja, no odgovarajući uvjeti za intubaciju možda se neće uspostaviti 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 također *Kontinuirana infuzija*).

Doziranje u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilih bolesnika:
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 moraju se primijeniti iste doze koje su prethodno opisane za kirurške zahvate.

Način primjene
Rokuronijev bromid primjenjuje se intravenski (i.v.), bilo kao bolus injekcija ili kontinuirana infuzija (više informacija potražite u odjeljku 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Rokuronijev bromid kontraindiciran je u bolesnika s preosjetljivošću na rokuronijev bromid ili ion broma ili na bilo koje pomoćne tvari navedene u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rokuronijev bromid smije primjenjivati samo stručno osoblje upoznato s primjenom neuromuskularnih blokatora. Na raspolaganju za neposrednu uporabu moraju biti odgovarajuće prostorije i osoblje za endotrahealnu intubaciju i umjetno disanje.
Budući da rokuronijev bromid uzrokuje paralizu dišnih mišića, obvezna je ventilacijska podrška za bolesnike liječene ovom djelatnom tvari do ponovne uspostave odgovarajuće spontane respiracije. Kao i u slučaju drugih neuromuskularnih blokatora, važno je predvidjeti teškoće prilikom intubacije, posebice kada se lijek primjenjuje kao dio tehnike brze indukcije u slijedu.
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, preporučuje se ekstubacija tek nakon što se bolesnik zadovoljavajuće oporavio od neuromuskularnog bloka. U starijih bolesnika (65 godina i

HALMED
01 - 10 - 2026
ODOBRENO

stariji) rizik od rezidualnog neuromuskularnog bloka mogao bi biti povećan. Moraju se uzeti u obzir i drugi čimbenici koji mogu uzrokovati rezidualni neuromuskularni blok nakon ekstubacije u razdoblju nakon kirurškog zahvata (kao što su interakcije između lijekova ili stanje bolesnika). Ako se ne koriste u sklopu standardne kliničke prakse, mora se razmotriti primjenu lijeka za reverziju neuromuskularnog bloka (poput 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.
Nakon primjene neuromuskularnih blokatora postoji mogućnost pojave anafilaktičkih reakcija (vidjeti iznad). Uvijek se moraju poduzeti mjere opreza za liječenje ovakvih reakcija. Posebne mjere opreza moraju se poduzeti osobito u slučaju prethodnih anafilaktičkih reakcija na neuromuskularne blokatore jer je kod primjene neuromuskularnih blokatora zabilježena križna alergijska reaktivnost.
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 intenzivne njege zabilježena je produljena paraliza i/ili slabost poprečno-prugastih mišića. Kako bi se spriječilo moguće produljenje neuromuskularnog bloka i/ili predoziranje, izričito se preporučuje praćenje neuromuskularnog prijenosa za vrijeme primjene mišićnih relaksansa. Usto, bolesnici moraju primati odgovarajuću analgetsku i sedacijsku terapiju. Nadalje, mišićne relaksanse 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 koristi s drugim lijekovima te zbog mogućnosti nastanka maligne hipertermije tijekom anestezije, čak i u odsutnosti poznatih okidača, liječnici moraju biti upoznati s ranim znakovima, postupkom potvrdne dijagnostike i načinom liječenja maligne hipertermije prije početka anestezije. Ispitivanja na životinjama pokazala su da rokuronijev bromid nije okidač za malignu hipertermiju. Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su rijetki slučajevi maligne hipertermije uz primjenu rokuronijevog bromida, međutim uzročna povezanost nije dokazana.
Zabilježena je miopatija nakon dugotrajne istodobne primjene drugih nedepolarizirajućih neuromuskularnih blokatora i kortikosteroida. Stoga razdoblje istodobne primjene mora biti što kraće (vidjeti dio 4.5).
Rokuronij se smije primijeniti samo nakon potpunog oporavka od neuromuskularne blokade koju uzrokuje suksametonij.

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.

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

Bolesti jetre i/ili žučnih putova i zatajenje bubrega
Rokuronijev bromid se izlučuje u mokraći i žuči. Stoga se mora primijeniti uz veliki oprez kada su u pitanju bolesnici s klinički značajnim bolestima jetre i/ili žučnih putova i/ili zatajenjem bubrega. U tim skupinama bolesnika primjećen je produljen učinak rokuronijevog bromida pri dozi od 0,6 mg po kg tjelesne težine.

Produljeno vrijeme cirkulacije

HALMED
01 - 10 - 2026
ODOBRENO

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 učinka. Trajanje djelovanja također može biti produljeno zbog smanjenog klirensa iz plazme.

Neuromuskularne bolesti
Kao i kod drugih neuromuskularnih blokatora, rokuronij bromid se mora 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 miasteničnim (Lambert-Eatonov) sindromom, male doze rokuronijevog bromida mogu izazvati vrlo jake učinke te se doza rokuronijevog bromida mora postupno titrirati do postizanja odgovora.

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

Pretilost
Kao i kod drugih neuromuskularnih blokatora, rokuronijev bromid može produljeno djelovati i produljiti spontani oporavak u pretilih bolesnika kad se primijenjene doze računaju prema stvarnoj tjelesnoj težini.

Opekline
Poznato je da bolesnici s opeklinama razvijaju otpornost prema nedepolarizirajućim neuromuskularnim blokatorima. Savjetuje se titrirati dozu prema odgovoru.

Stanja koja mogu pojačati učinke rokuronijevog bromida
Hipokalemija (npr. nakon jakog povraćanja, proljeva i terapije diureticima), hipermagnezemija, hipokalcemija (nakon višekratnih transfuzija), hipoproteinemija, dehidracija, acidoza, hiperkapnija i kaheksija.
Stanja kao što su izraženi poremećaji elektrolita, promijenjen pH krvi ili dehidracija se stoga moraju korigirati ako je moguće.

Pedijatrijska populacija
Moraju se uzeti u obzir ista upozorenja i mjere opreza kao i za odrasle osobe.

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Pokazalo se da sljedeći lijekovi mogu utjecati na intenzitet i/ili trajanje učinka nedepolarizirajućih neuromuskularnih blokatora:

Pojačavaju učinak:
- halogenirani hlapljivi anestetici pojačavaju neuromuskularni blok rokuronijevog bromida. Učinak postaje vidljiv samo u slučaju doze održavanja (vidjeti dio 4.2). Reverzija neuromuskularnog bloka inhibitorima acetilkolinesteraze može također biti inhibirana.
- visoke doze: tiopentala, metoheksitala, ketamina, fentanila, gamahidroksibutirata, etomidata i propofola
- drugi nedepolarizirajući neuromuskularni blokatori
- prethodna primjena suksametonija (vidjeti dio 4.4).
- dugotrajna istodobna primjena kortikosteroida i rokuronija u jedinici za intenzivnu njegu može dovesti do produljenog trajanja neuromuskularnog bloka ili miopatije (vidjeti dio 4.4 i 4.8).

HALMED
01 - 10 - 2026
ODOBRENO

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 kalcijskih kanala i litijske soli te lokalni anestetici (lidokain i.v., epiduralni bupivakain) i akutna primjena fenitoina i beta blokatora

Smanjuju učinak:
- neostigmin, edrofonij, piridostigmin, derivati aminopiridina
- prethodna kronična primjena kortikosteroida, fenitoina i karbamazepina
- noradrenalin, azatioprin (samo privremen i ograničen 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 primjene rokuronijevog bromida može pojačati ili oslabiti neuromuskularni blokirajući učinak rokuronijevog bromida.

Učinak rokuronija na druge lijekove:
U kombinaciji s lidokainom može dovesti do bržeg nastupa učinka lidokaina. Zabilježena je rekurarizacija nakon postoperativne primjene: aminoglikozida, linkozamida, polipeptidnih i acilamino-penicilinskih antibiotika, kinidina, kinina i magnezijevih soli (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijski bolesnici:
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 se moraju uzeti u obzir u pedijatrijskih bolesnika.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema kliničkih podataka o primjeni rokuronijevog bromida u trudnoći. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne 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 brze indukcije anestezije u slijedu, pod uvjetom da se ne očekuju problemi s intubacijom i da je primijenjena dovoljna doza anestetika ili da primjena slijedi nakon intubacije potpomognute suksametonijem. Doza rokuronijevog bromida od 0,6 mg/kg se pokazala sigurnom u rodilja 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 pupovine pokazala su da dolazi samo do ograničenog prolaska rokuronijevog bromida kroz posteljicu, što ne dovodi do klinički štetnih učinaka u novorođenčadi.

Napomena 1: doze od 1 mg/kg ispitivane su tijekom brze indukecije anestezije u slijedu, ali ne i u bolesnica tijekom carskog reza. Stoga se ovoj skupini pacijenata preporučuje samo doza od 0,6 mg/kg.

HALMED
01 - 10 - 2026
ODOBRENO

Napomena 2: Povratak 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 rokurnijevog bromida treba smanjiti i titrirati 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.

Plodnost
Nema podataka o učincima rokuronijevog bromida na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Rokuronijev bromid značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**.** Ne preporučuje se upravljanje potencijalno opasnim strojevima ili vozilima tijekom prva 24 sata nakon potpunog oporavka od neuromuskularnog blokirajućeg djelovanja rokuronijevog bromida.

4.8 Nuspojave

Najčešće nuspojave obuhvaćaju bol/reakciju na mjestu uboda, promjene vitalnih funkcija i produljeni neuromuskularni blok. Najčešće zabilježene ozbiljne nuspojave u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet su ″anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije″ i simptomi povezani s njima. Vidjeti objašnjenje ispod tablice.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost[1]		
	manje često/rijetko[2] (<1/100, >1/10 000)	vrlo rijetko (<1/10 000)	nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
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 Navala crvenila	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i		Bronhospazam	Apneja Zatajenje

HALMED
01 - 10 - 2026
ODOBRENO

sredoprsja			dišnog sustava
Poremećaji kože I potkožnog tkiva		Angioedem Urtikarija Osip Eritematozni osip	
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		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Produljeni neuromuskularni blok Produljeni oporavak od anestezije	Komplikacije anestezije na dišnim putevima	

[1] Učestalost je procijenjena na temelju izvješća o praćenju nakon stavljanja lijeka u promet i podataka iz opće literature.
[2] Podaci o praćenju nakon stavljanja lijeka u promet ne mogu dati precizne brojčane vrijednosti vezane za incidenciju. Stoga je učestalost prijavljenih nuspojava podijeljena u tri umjesto u pet kategorija.
[3] U kontekstu potencijalnog povećanja permeabilnosti ili narušavanja integriteta krvno-moždane barijere
[4] Nakon dugotrajne primjene u jedinici intenzivnog liječenja

Dodatne informacije o nuspojavama:

Anafilaksija
Iako vrlo rijetko, zabilježene su teške anafilaktičke reakcije na primjenu neuromuskularnih blokatora, uključujući i rokuronijev bromid.

Anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije su: bronhospazam, kardiovaskularne promjene (npr. hipotenzija, tahikardija, kardiovaskularni kolaps – šok) i promjene na koži (npr. angioedem, urtikarija). U nekim slučajevima, ove reakcije su imale smrtni ishod. Zbog ozbiljnosti ovih reakcija, uvijek se mora uzeti u obzir da se one mogu pojaviti i treba poduzeti neophodne mjere opreza.

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

Lokalne reakcije na mjestu primjene injekcije
Tijekom brze indukcije anestezije u slijedu zabilježena je bol nakon injekcije, naročito kada bolesnik još nije potpuno izgubio svijest i posebice kada se primjenjuje propofol kao indukcijsko sredstvo. U kliničkim ispitivanjima bol nakon injekcije zabilježena je u 16% bolesnika u kojih je brza indukcija anestezije u slijedu učinjena s propofolom te u manje od 0,5% bolesnika u kojih je brza indukcija anestezije u slijedu učinjena s fentanilom i tiopentalom.

Povećana razina histamina

HALMED
01 - 10 - 2026
ODOBRENO

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 kao što su bronhospazam i kardiovaskularne promjene, npr. hipotenzija i tahikardija. Osip, egzantem, urtikarija, bronhospazam i hipotenzija zabilježeni su vrlo rijetko u bolesnika koji primaju rokuronijev bromid.

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.

Produljeni neuromuskularni blok

Najčešća nuspojava do koje dolazi primjenom nedepolarizirajućih blokatora kao skupine lijekova je produljenje farmakološkog učinka lijeka u odnosu na potrebno razdoblje. To može varirati od slabosti poprečno prugaste muskulature do duboke i produljene paralize poprečno-prugastih mišića koja dovodi do respiratorne insuficijencije ili apneje.

Miopatija

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

Pedijatrijski bolesnici

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 nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

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

U ispitivanjima na životinjama teška depresija kardiovaskularnih funkcija, koja u konačnici dovodi do kolapsa kardiovaskularnog sustava, pojavila se tek kod primjene kumulativne doze od 750 x ED_{90} (135 mg po kg tjelesne težine).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za opuštanje mišića; pripravci koji djeluju periferno, drugi kvaterni amonijevi spojevi.

HALMED
01 - 10 - 2026
ODOBRENO

ATK oznaka: M03AC09

Farmakodinamika
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.
ED $_{90}$ (doza potrebna da izazove 90%-tno smanjenje amplitude trzaja palca nakon podražaja ulnarnog živca) tijekom balansirane anestezije iznosi približno 0,3 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine. Doza ED_{95} u dojenčadi (0,25 mg/kg) je niža nego u odraslih osoba (0,35 mg/kg) i djece (0,40 mg/kg).

Rutinska praksa
U prvih 60 sekundi nakon intravenske primjene rokuronijevog bromida u dozi od 0,6 mg po kg tjelesne težine (2 x ED $_{90}$ tijekom balansirane anestezije) postižu se zadovoljavajući uvjeti za intubaciju u skoro svih bolesnika. U 80% ovih bolesnika postižu se izvrsni uvjeti za intubaciju. Opća paraliza mišića potrebna za bilo koju vrstu zahvata postiže se u roku od 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 ED $_{90}$), početak učinka je sporiji, a trajanje djelovanja kraće (13 - 26 min.). Pri visokim dozama od 2 mg/kg, kliničko trajanje iznosi 110 minuta. Nakon primjene rokuronijevog bromida u dozi od 0,45 mg/kg, prihvatljivi uvjeti za intubaciju nastaju nakon 90 sekundi.

Hitna intubacija
Tijekom brze indukcije anestezije u 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.
Doze više od 1,0 mg rokuronijevog bromida po kg tjelesne težine neće značajno poboljšati uvjete intubacije, no produljit će se trajanje učinka. Doze više od 4 x ED $_{90}$ nisu ispitane.

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

HALMED
01 - 10 - 2026
ODOBRENO

20 sati ili više, medijan (raspon) između oporavka na razini T_2 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.

Pedijatrijski bolesnici

Srednja vrijednost vremena početka djelovanja u dojenčadi, male djece i veće djece pri intubacijskoj dozi od 0,6 mg/kg- 1 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 oksida i izoflurana/dušikova 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 mjeseca) n=30	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

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). Nije zabilježen kumulativni učinak (progresivno povećanje trajanja djelovanja) višekratnim davanjem preporučenih doza.

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.

Antagonisti

HALMED
01 - 10 - 2026
ODOBRENO

Primjena inhibitora acetilkolinesteraze, kao što je neostigmin, piridostigmin ili edrofonija, antagonizira djelovanje rokuronijevog bromida.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija i eliminacija
Nakon primjene intravenske jednokratne bolus doze rokuronijevog bromida, krivulja koncentracija u plazmi tijekom vremena odvija se u tri eksponencijalne faze. U normalnih odraslih osoba srednja vrijednost (95% CI) poluvijeka eliminacije iznosi 73 (66–80) minute, (prividan) volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je 203 (193–214) ml/kg, a klirens 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 (±SD) od 21,5 (±3,3) sati, (prividan) volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže od 1,5 (±0,8) l/kg i klirens plazme od 2,1 (±0,8) ml/kg/min.
Rokuronij se izlučuje u mokraći i žuči. Mokraćom se izluči gotovo 40% unutar 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 50% doze može se pronaći u obliku ishodišnog spoja.

Biotransformacija
U plazmi nisu otkriveni metaboliti.

Pedijatrijski bolesnici
Farmakokinetika rokuronijevog bromida u pedijatrijskih bolesnika (n=146) u rasponu dobi od 0 do 17 godina procijenila se pomoću populacijske analize objedinjenih farmakokinetičkih podataka iz dva klinička ispitivanja anestezije sevofluranom (indukcija) i izofluranom/dušikovim oksidom (održavanje). Utvrdilo se da su svi farmakokinetički parametri linearno proporcionalni tjelesnoj težini, što se vidjelo po sličnom klirensu ($l\ h^{-1}kg^{-1}$). Volumen distribucije ($l\ kg^{-1}$) i vrijeme polueliminacije (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 (indukcija) i izofluranom/dušikovim oksidom (anestezija održavanja).

Farmakokinetički parametri	Raspon godina bolesnika				
	Novorođenčad (0 – 27 dana)	Dojenčad (28 dana do 2 mjeseca)	Mala djeca (3 – 23 mjeseca)	Veća djeca (2 – 11 godina)	Adolescenti (11 – 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)

HALMED
01 - 10 - 2026
ODOBRENO

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 ½ (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, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.
Ispitivanja karcinogenosti nisu provedena na rokuronijevom bromidu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

voda za injekcije
acetatna kiselina, ledena (za podešavanje pH)
natrijev klorid
natrijev acetat trihidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Fizikalna inkompatibilnost zabilježena je 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 natrij sukcinat, tiopental, trimetoprim i vankomicin.
Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim s onima koji su navedeni u 6.6

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena ampula/bočica: 3 godine

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

Nakon razrjeđivanja:

Kemijska i fizikalna stabilnost otopine u primjeni od 5,0 mg/ml i 0,1 mg/ml (razrijeđene otopinom za infuziju koja sadrži 9 mg/ml (0,9%) natrijeva klorida i 50 mg/ml (5%) glukoze) dokazana je tijekom 24 sata na sobnoj temperaturi izložena sobnoj svjetlosti u staklu, PE-u i PVC-u.
S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8 °C)

Čuvanje izvan hladnjaka:
Rokuronijev bromid hameln može se čuvati i izvan hladnjaka na temperaturi do 30 °C najviše 12 tjedana, a nakon toga se mora baciti. Lijek se ne smije vraćati u hladnjak nakon što se držao vani. Rok čuvanja ne smije premašiti rok trajanja.

HALMED
01 - 10 - 2026
ODOBRENO

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojna staklena ampula (staklo tipa I) koja sadrži 5 mL.
Bezbojna staklena bočica (staklo tipa I) s klorobutilnim čepom i aluminijskom kapicom.
Sadržaj bočica: 2,5 ml, 5 ml ili 10 ml.
Veličine pakiranja:
Pakiranje od 5 i 10 bočica od kojih svaka sadrži 2,5 ml.
Pakiranje od 5, 10 i 12 ampula/bočica od kojih svaka sadrži 5 ml.
Pakiranje od 5, 10 i 12 bočica od kojih svaka sadrži 10 ml.
Pakiranje od 5 i 10 ampula 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 hameln kompatibilan s: otopinom za infuziju koja sadrži 9 mg/ml (0,9%) natrijeva klorida i 50 mg/ml (5%) glukoze.

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

hameln pharma gmbh, Inselstraße 1, 31787 Hameln, Njemačka

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

HR-H-304102701

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. travnja 2017.
Datum obnove odobrenja: 17. lipnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18.02.2026.

HALMED
01 - 10 - 2026
ODOBRENO