

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rokuronijev bromid Kabi 10 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 10 mg rokuronijevega bromida.

Ena viala s 5 ml raztopine vsebuje 50 mg rokuronijevega bromida.

Ena viala z 10 ml raztopine vsebuje 100 mg rokuronijevega bromida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena viala s 5 ml raztopine vsebuje 0,72 mmol (oz. 16,7 mg) natrija.

Ena viala z 10 ml raztopine vsebuje 1,44 mmol (oz. 33,4 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Bistra, brezbarvna do rahlo rjavo-rumena raztopina

pH raztopine: 2,8 do 3,2

Osmolalnost: 270 – 330 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rokuronijev bromid Kabi je indicirano za odrasle in pediatrične bolnike (od donošenih novorojenčkov do mladostnikov (0 do < 18 let)), kot dodatek splošni anesteziji za olajšanje trahealne intubacije med načrtovanim uvajanjem v anestezijo in za relaksacijo skeletnih mišic med operacijo. Pri odraslih je zdravilo Rokuronijev bromid Kabi indicirano tudi za olajšanje trahealne intubacije med hitro sekvenčno intubacijo in kot dodatek za kratkoročno uporabo na oddelku za intenzivno nego (npr. za olajšanje intubacije).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Rokuronijev bromid sme dajati le izkušeno osebje, ki je seznanjeno z uporabo zaviralcev živčno-mišičnega prenosa (imenovani tudi mišični relaksanti). Primerni prostori in osebje za endotrahealno intubacijo in umetno predihavanje morajo biti na voljo za takojšnjo uporabo.

Kot pri drugih mišičnih relaksantih je treba odmerek rokuronijevega bromida individualno prilagoditi vsakemu bolniku. Pri določanju odmerka je potrebno upoštevati metodo anestezije in predvideno trajanje operacije, način sedacije in predvideno trajanje umetnega predihavanja, možne medsebojne interakcije z drugimi zdravili, ki se uporabljajo istočasno, kakor tudi stanje bolnika. Za spremljanje zavore živčno-mišičnega prenosa in popuščenja je priporočljiva uporaba ustrezne tehnike za živčno-mišični nadzor.

Inhalacijski anestetiki okrepijo učinke mišične relaksacije rokuronijevega bromida. Ta okrepitev postane klinično pomembna med anestezijo, ko je dosežena določena koncentracija inhalacijskih anestetikov v tkivu. Zaradi tega je potrebna prilagoditev z dajanjem manjših vzdrževalnih odmerkov v

daljših intervalih ali pa v smislu uporabljanja manjših infuzijskih hitrosti rokuronijskega bromida med dolgo trajajočimi postopki (več kot eno uro) pod inhalacijsko anestezijo (glejte poglavje 4.5).

Pri odraslih bolnikih lahko naslednja priporočila služijo kot splošne smernice pri odmerjanju za trahealno intubacijo in mišično relaksacijo pri kratkotrajnih ali dolgotrajnih kirurških posegih ter za uporabo na oddelku za intenzivno nego.

Kirurški posegi

Trahealna intubacija:

Standardni odmerek za intubacijo ob uvajanju v anestezijo za načrtovane posege je 0,6 mg rokuronijskega bromida na kilogram telesne mase; primerni pogoji za intubacijo se skoraj pri vseh bolnikih vzpostavijo v 60 sekundah. Odmerek 1,0 mg rokuronijskega bromida na kilogram telesne mase se priporoča za olajšanje pogojev trahealne intubacije med hitro sekvenčno intubacijo; primerni pogoji za intubacijo se pri skoraj vseh bolnikih vzpostavijo v 60 sekundah. Če je odmerek 0,6 mg rokuronijskega bromida na kilogram telesne mase uporabljen za hitro sekvenčno intubacijo, je priporočljivo bolnika intubirati 90 sekund po dajanju rokuronijskega bromida.

Večji odmerki:

Če obstaja pri posameznih bolnikih razlog za izbiro večjih odmerkov, so med kirurškimi posegi uporabljeni tudi začetni odmerki do 2 mg/kg rokuronijskega bromida, pri čemer ni bilo opaziti neželenih učinkov na srce in ožilje. Pri uporabi tako velikih odmerkov rokuronijskega bromida se skrajša čas do nastopa njegovega delovanja, sam čas delovanja pa se podaljša (glejte poglavje 5.1).

Vzdrževalno odmerjanje:

Priporočeni vzdrževalni odmerek je 0,15 mg rokuronijskega bromida na kilogram telesne mase. V primeru dolgotrajne inhalacijske anestezije ga je treba zmanjšati na 0,075 - 0,1 mg rokuronijskega bromida na kilogram telesne mase. Najbolje bi bilo, da se vzdrževalni odmerki dajejo takrat, ko se moč kontrakcije mišice povrne na 25 % kontrolne vrednosti ali kadar so prisotni 2 ali 3 odzivi na niz štirih stimulacij (TOF- train-of-four stimulation).

Neprekinjena infuzija:

Kadar dajemo rokuronijski bromid z neprekinjeno infuzijo, je priporočljivo dati začetni odmerek 0,6 mg rokuronijskega bromida na kilogram telesne mase in nadaljevati z dajanjem z infuzijo, ko začne mišična relaksacija popuščati. Hitrost infundiranja je potrebno prilagajati tako, da bo ohranjena maksimalna kontrakcija mišice na 10 % kontrolne vrednosti ali da se vzdržujeta 1 do 2 odziva na niz štirih stimulacij.

Pri odraslih bolnikih v intravenski anesteziji je za vzdrževanje takšnega nivoja mišične relaksacije potrebna hitrost infuzije od 0,3 - 0,6 mg/kg/h. Medtem ko pri inhalacijski anesteziji hitrost infuzije znaša od 0,3 - 0,4 mg/kg/h.

Nujen je neprekinjen nadzor mišične relaksacije, saj so potrebne hitrosti infuzije različne od bolnika do bolnika in so odvisne tudi od uporabljene anestetične metode.

Odmerjanje pri nosečnicah:

Pri bolnicah, pri katerih bo narejen carski rez, je priporočljiva samo uporaba odmerka, ki znaša 0,6 mg rokuronijskega bromida na kg telesne mase, saj odmerek 1,0 mg/kg ni bil proučevan v tej skupini bolnic. Prekinitev mišične relaksacije, ki je bila uvedena z mišičnimi relaksanti, je lahko onemogočena ali nezadovoljiva pri bolnicah, ki dobivajo magnezijeve soli za nosečnostno toksemijo, saj magnezijeve soli okrepijo mišično relaksacijo. Zato je treba pri teh bolnicah zmanjšati odmerjanje rokuronija in ga titrirati do kontrakcije mišice.

Za dodatne informacije glejte tudi poglavje 4.6.

Pediatrična populacija:

Pri novorojenčkih (0 - 27 dni), dojenčkih (28 dni do 2 mesecev), malčkih (3 do 23 mesecev), otrocih (2 - 11 let) in mladostnikih (12 do 17 let) sta priporočeni odmerek za intubacijo ob uvajanju v anestezijo za načrtovani poseg ter vzdrževalni odmerek podobna kot pri odraslih. Vendar pa bo učinek posameznega odmerka za intubacijo daljši pri novorojenčkih in dojenčkih kot pri otrocih (glejte poglavje

5.1).

Za neprekinjeno infuzijo v pediatriji so hitrosti infundiranja, razen pri otrocih (2 – 11 let), enake kot pri odraslih. Pri otrocih, starih 2 do 11 let, so lahko potrebne večje hitrosti infundiranja.

Tako se pri otrocih (2 – 11 let) priporočajo enake začetne hitrosti infundiranja kot pri odraslih in te je treba prilagajati tako, da bo ohranjena maksimalna kontrakcija mišice na 10 % kontrolne vrednosti ali da se vzdržujeta 1 do 2 odziva na niz štirih stimulacij med posegom.

Izkušenj z rokuronijevim bromidom za hitro sekvenčno intubacijo pri pediatrični populaciji je malo. Uporaba rokuronijevega bromida se zato ne priporoča za olajšanje pogojev hitre sekvenčne intubacije pri pediatrični populaciji.

Odmerjanje pri starostnikih in bolnikih z boleznimi jeter in/ali biliarnega trakta ter/ali okvaro ledvic:
Standardni odmerek za intubacijo pri starostnikih in pri tistih z boleznijo jeter in/ali boleznimi biliarnega trakta ter/ali okvaro ledvic med rutinsko anestezijo je 0,6 mg rokuronijevega bromida na kilogram telesne mase. Pri bolnikih, pri katerih se pri hitri sekvenčni intubaciji predvideva podaljšano trajanje delovanja, je potrebno razmisliti o odmerku 0,6 mg na kg telesne mase, vendar morda 90 sekund po dajanju rokuronijevega bromida še ne bo mogoče vzpostaviti ustreznih pogojev za intubacijo. Ne glede na uporabljeno tehniko anestezije je za te bolnike priporočen vzdrževalni odmerek 0,075 – 0,1 mg rokuronijevega bromida na kilogram telesne mase, priporočena hitrost infundiranja pa je od 0,3 – 0,4 mg/kg/h (glejte Neprekinjena infuzija). (Glejte tudi poglavje 4.4.)

Odmerjanje pri bolnikih s preveliko telesno maso in debelih bolnikih:

Kadar se uporablja pri bolnikih s preveliko telesno maso ali pri debelih bolnikih (opredeljeno kot bolniki s telesno maso 30 % ali več nad idealno telesno maso) je potrebno odmerke zmanjšati, upoštevajoč idealno telesno maso.

Postopki intenzivne nege

Trahealna intubacija

Za trahealno intubacijo se morajo uporabljati isti odmerki, kot so opisani zgoraj pri kirurških posegih.

Način uporabe

Rokuronijev bromid se uporablja intravensko (i.v.) v obliki bolusne injekcije ali pa kot neprekinjena infuzija (za dodatne informacije glejte tudi poglavje 6.6).

Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Rokuronijev bromid je kontraindiciran pri bolnikih s preobčutljivostjo na rokuronijev bromid ali bromidni ion ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ker rokuronijev bromid povzroča paralizo respiratornih mišic, je za bolnike, ki jih zdravimo s tem zdravilom, obvezna dihalna podpora, dokler se ponovno ne vzpostavi zadovoljivo spontano dihanje. Pomembno je, da kot pri vseh drugih mišičnih relaksantih, tudi pri tem predvidimo težave z intubacijo, še posebej kadar ga uporabljamo kot del tehnike hitre sekvenčne intubacije.

Kot pri drugih mišičnih relaksantih so tudi pri zdravilu Rokuronijev bromid Kabi poročali o rezidualni relaksaciji. Da bi preprečili zaplete, ki nastanejo kot posledica rezidualne relaksacije, priporočamo, da prenehate z dihalno podporo in ekstubirate bolnika šele, ko mišična relaksacija pri bolniku dovolj popusti. Pri starostnikih (starih 65 let ali več) lahko obstaja večje tveganje za pojav rezidualne mišične relaksacije. Upoštevati morate tudi druge dejavnike, ki bi lahko povzročili kurarizacijo po odstranitvi tubusa v pooperativnem obdobju (na primer medsebojno delovanje z zdravili ali stanje bolnika). Če se ne uporablja kot del standardne klinične prakse, je treba premisliti o uporabi učinkovine z reverzibilnim delovanjem (na primer sugamadexa ali inhibitorjev acetilholinesteraze), še posebej v tistih primerih, ko je verjetnost za rezidualno kurarizacijo večja.

Pred odhodom iz operacijske dvorane po dajanju anestezije se je treba obvezno prepričati, da bolnik spontano, globoko in redno diha.

Poročali so o visokih stopnjah navzkrižne občutljivosti pri zdravilih, ki zavirajo živčno-mišični prenos. Zato morate, kjer je mogoče, pred dajanjem zdravila Rokuronijev bromid Kabi izključiti preobčutljivost na druge mišične relaksante. Pri dovezetnih bolnikih se sme Rokuronijev bromid Kabi uporabljati le, ko je to nujno potrebno. Bolnike, ki so imeli preobčutljivostno reakcijo v splošni anesteziji, je treba naknadno testirati na preobčutljivost na druge mišične relaksante.

Odmerki, ki so večji od 0,9 mg rokuronijevega bromida na kilogram telesne mase, lahko povečajo srčni utrip; ta učinek bi lahko izničil bradikardijo, ki jo omogočajo druge anestetične učinkovine ali vagalna stimulacija.

Na splošno pa je bila po dolgotrajni uporabi mišičnih relaksantov na oddelku za intenzivno nego opažena podaljšana paraliza in/ali oslABLjenost skeletnih mišic. Da bi lahko preprečili možno podaljšanje mišične relaksacije in/ali preveliko odmerjanje, je v času uporabe mišičnih relaksantov zelo priporočljivo merjenje stopnje mišične relaksacije. Poleg tega pa bi bolniki morali prejemati ustrezno analgezijo in sedacijo. Nadalje bi morali biti mišični relaksanti titrirani tako, da dosežejo učinek pri posameznem bolniku. To morajo izvajati ali nadzirati izkušeni zdravniki, ki so seznanjeni z učinki in tehnikami nadzora živčno-mišičnega sistema.

Ker se rokuronijev bromid vedno uporablja z drugimi zdravili in ker med anestezijo tudi kljub odsotnosti znanih sprožilnih dejavnikov obstaja tveganje za maligno hipertermijo, morajo biti zdravniki pred uvedbo anestezije seznanjeni z zgodnjimi simptomi, potrditveno diagnozo in zdravljenjem maligne hipertermije. Študije na živalih so pokazale, da rokuronijev bromid ni sprožilni dejavnik za maligno hipertermijo. V obdobju trženja zdravila z rokuronijevim bromidom so opazili redke primere maligne hipertermije; vendar vzročna povezanost ni bila dokazana.

Po dolgotrajni uporabi nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov in kortikosteroidov na oddelkih za intenzivno nego so pogosto poročali o miopatiji. Pri bolnikih, ki prejemajo mišične relaksante in kortikosteroide sočasno, mora biti trajanje uporabe mišičnih relaksantov čim krajše.

Če se za intubacijo uporablja suksametonij, je treba dajanje rokuronijevega bromida odložiti za toliko časa, da bolnik klinično okreva od mišične relaksacije, povzročene s suksametonijem.

Na farmakokinetiko in/ali farmakodinamiko rokuronijevega bromida lahko vplivajo naslednja stanja:

Bolezni jeter in/ali biliarnega trakta ter bolezni ledvic

Rokuronijev bromid se izloča v urin in žolč. Zato ga je potrebno uporabljati s previdnostjo pri bolnikih s klinično pomembnimi boleznimi jeter in/ali boleznimi biliarnega trakta ter/ali okvaro ledvic. Pri teh skupinah bolnikov je bilo pri odmerku 0,6 mg rokuronijevega bromida na kilogram telesne mase opaženo podaljšano delovanje.

Podaljšan cirkulacijski čas

Stanja, povezana s podaljšanim cirkulacijskim časom, kot so bolezni srca in ožilja, starost in prisotnost edemov, katerih rezultat je povečan obseg distribucije, lahko prispevajo k počasnejšemu nastopu delovanja. Tudi dolžina delovanja je lahko podaljšana zaradi zmanjšanega plazemskega očistka.

Živčno-mišične bolezni

Kot druge mišične relaksante je tudi rokuronijev bromid potrebno uporabljati izjemno previdno pri bolnikih z živčno-mišično boleznijo ali po poliomyelitisu, saj se v teh primerih odziv na mišične relaksante lahko pomembno spremeni. Obseg in smer te spremembe lahko zelo variirata. Pri bolnikih z miastenijo gravis ali miastenijskim (Eaton-Lambert) sindromom imajo lahko majhni odmerki rokuronijevega bromida globoke učinke, zato mora biti rokuronijev bromid titriran v skladu z odzivom.

Hipotermija

Pri operaciji pod hipotermičnimi pogoji se učinek mišične relaksacije rokuronijevega bromida poveča,

trajanje pa podaljša.

Debelost

Tako kot pri drugih mišičnih relaksantih, se lahko tudi pri rokuronijevemu bromidu izkazuje podaljšano trajanje in podaljšano spontano okrevanje debelih bolnikov, kadar so dani odmerki preračunani na dejansko telesno maso.

Opekline

Znano je, da se pri bolnikih z opekljami razvije odpornost na nedepolarizirajoče mišične relaksante. Priporočljivo je, da se odmerek titrira na odziv.

Stanja, ki lahko povečajo učinek rokuronijevega bromida

Hipokaliemija (npr. po hudem bruhanju, driski in diuretični terapiji), hipermagneziemija, hipokalcemija (po obsežnih transfuzijah), hipoproteinemija, dehidracija, acidoza, hiperkapnija, kaheksija.

Hude elektrolitske motnje, spremenjen pH krvi ali dehidracijo je torej potrebno korigirati, kadar je le mogoče.

Pomožne snovi z znanim delovanjem/učinkom:

To zdravilo vsebuje 3,3 mg natrija na ml, kar je enako 0,17 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Za naslednje učinkovine se je izkazalo, da vplivajo na obseg in/ali trajanje učinka nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov.

Učinki drugih zdravil na rokuronijev bromid

Povečan učinek:

- Halogenirani hlapni anestetiki okrepijo zavoro živčno-mišičnega prenosa rokuronijevega bromida. Ta učinek pa postane viden šele pri vzdrževalnem odmerjanju (glejte poglavje 4.2). Tudi izničenje učinka mišične relaksacije z zaviralci acetilholinesteraze je lahko zavrto.
- Po intubaciji s suksametonijem (glejte poglavje 4.4).
- Visoki odmerki: tiopental, metoheksital, ketamina, fentanila, gama-hidroksibutirata, etomidata in propofola.
- Drugi nedepolarizirajoči mišični relaksanti.
- Predhodna uporaba suksametonija (glejte poglavje 4.4).
- Dolgotrajna sočasna uporaba kortikosteroidov in rokuronijevega bromida na oddelku za intenzivno nego lahko povzroči podaljšano trajanje mišične relaksacije ali miopatijo (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Druga zdravila:

- antibiotiki: aminoglikozidi, linkozamidi (linkomicin in klindamicin), polipeptidni antibiotiki, acilamino-penicilinski antibiotiki, tetraciklini, visoki odmerki metronidazola.
- diuretiki, tiamin, zaviralci MAO, kinidin in njegov izomer kinin, protamin, antagonisti adrenergičnih receptorjev, magnezijeve soli, zaviralci kalcijevih kanalčkov, litijeve soli, lokalni anestetiki (lidokain i.v., bupivakain epiduralno) in akutna uporaba fenitoina ali beta blokatorjev.

Po postoperativni uporabi aminoglikozidov, linkozamida, polipeptidnih in acilamino-penicilinskih antibiotikov, kinidina, kinina in magnezijeve soli so poročali o ponovni kurarizaciji mišične relaksacije (glejte poglavje 4.4).

Zmanjšan učinek:

- neostigmin, edrofonij, piridostigmin, derivati aminopiridina
- predhodna kronična uporaba kortikosteroidov, fenitoina ali karbamazepina

- noradrenalin, azatioprin (samo prehodni in omejen učinek), teofilin, kalcijev klorid, kalijev klorid
- zaviralci proteaze (gabeksat, ulinastatin)

Spremenljiv učinek:

- Uporaba drugih nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov sočasno z rokuronijevim bromidom lahko povzroči zmanjšanje ali okrepitev mišične relaksacije, odvisno od vrstnega reda uporabe in uporabljenega mišičnega relaksanta.
- Kadar se po rokuronijevemu bromidu daje suksametonij, se lahko poveča ali zmanjša mišična relaksacija rokuronijevega bromida.

Učinek rokuronijevega bromida na druga zdravila

Rokuronijev bromid, uporabljen sočasno z lidokainom, lahko povzroči hitrejši začetek delovanja lidokaina.

Pediatrična populacija

Formalnih raziskav medsebojnega delovanja niso izvedli. Zgoraj omenjene interakcije za odrasle in njihova posebna opozorila in previdnostne ukrepe (glejte poglavje 4.4) je treba upoštevati tudi pri pediatričnih bolnikih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za rokuronijev bromid ni na voljo kliničnih podatkov za nosečnice, ki so bile izpostavljene zdravlilu. Raziskave na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali razvoj po rojstvu. Pri predpisovanju rokuronijevega bromida nosečnicam je potrebna previdnost.

Carski rez

Pri bolnicah s carskim rezom se rokuronijev bromid lahko uporabi kot del tehnike za hitro sekvenčno intubacijo pod pogojem, da ni pričakovati nobenih težav z intubacijo in da je dan zadosten odmerek anestetika ali po intubaciji, ki jo je olajšal suksametonij. Dokazano je, da je rokuronijev bromid, dan v odmerku 0,6 mg/kg, varen za porodnice s carskim rezom. Rokuronijev bromid ne vpliva na oceno po Apgarju, mišični tonus fetusa, niti na kardiorespiratorno adaptacijo. Iz krvnega vzorca popkovine je razvidno, da pride samo do omejenega prenosa rokuronijevega bromida preko placente, kar ne vodi v opazne klinične neželene učinke pri novorojenčku.

Opomba 1: odmerki 1,0 mg/kg so bili raziskani med hitro sekvenčno intubacijo, vendar ne pri bolnicah s carskim rezom. Pri tej skupini bolnikov je torej priporočljiv le odmerek 0,6 mg/kg.

Opomba 2: popustitev delovanja mišičnega relaksanta, je lahko zavirna ali nezadovoljiva pri bolnicah, ki dobivajo magnezijeve soli zaradi toksemije v nosečnosti, saj magnezijeve soli okrepijo mišično relaksacijo. Pri teh bolnicah morajo biti odmerki rokuronijevega bromida zmanjšani in titrirani glede na maksimalno kontrakcijo mišice po stimulaciji.

Dojenje

Ni znano, ali se rokuronijev bromid izloča v materino mleko. Raziskave na živalih so pokazale nepomembne koncentracije rokuronijevega bromida v materinem mleku. Rokuronijev bromid se sme dati doječim ženskam samo, kadar lečeči zdravnik odloči, da koristi odtehtajo tveganja. Po prejemu enkratnega odmerka se priporoča, da ženska ne doji pet razpolovnih časov izločanja rokuronija, kar znaša približno 6 ur.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ker se rokuronijev bromid uporablja kot dodatek k splošni anesteziji, morate pri ambulantnih bolnikih upoštevati običajne previdnostne ukrepe po splošni anesteziji.

4.8 Neželeni učinki

Med najpogostejše neželene učinke sodijo bolečine/reakcija na mestu injiciranja, spremembe vitalnih znakov in podaljšana mišična relaksacija. Najpogosteje prijavljeni neželeni učinki v obdobju trženja zdravila so 'anafilaktične in anafilaktoidne reakcije' ter s tem povezani simptomi. Glejte tudi pojasnila pod preglednico.

Skupine organskih sistemov po MedDRA	Prednostni izraz ¹		
	občasni/redki ² ($< 1/100$, $> 1/10.000$)	zelo redki ($< 1/10.000$)	neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost anafilaktične reakcije anafilaktoidne reakcije anafilaktični šok anafilaktoidni šok	
Bolezni živčevja		ohlapna paraliza	
Srčne bolezni	tahikardija		Kounisov sindrom
Žilne bolezni	hipotenzija	cirkulatorni kolaps in šok pordelost	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		bronhospazem	apneja respiratorna odpoved
Bolezni kože in podkožja		angionevrotični edem urtikarija izpuščaj eritematozni izpuščaj srbenje eksantem	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišična šibkost ³ steroidna miopatija ³	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	neučinkovito zdravilo zmanjšan učinek zdravila ali terapevtski odziv povečan učinek zdravila ali terapevtski odziv bolečine na mestu injiciranja reakcija na mestu injiciranja	obrazni edem	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	podaljšana mišična relaksacija zapoznelo zbujanje iz anestezije	zapleti dihalne poti ob anesteziji	

¹ Pogostnosti so ocenjene na podlagi poročil v času trženja zdravila in podatkov iz splošne literature.

² Podatki iz časa trženja zdravila ne morejo dati natančne slike o pogostnosti. Zato je bila pogostnost razdeljena v tri namesto v pet kategorij.

³ po dolgotrajni uporabi na oddelku za intenzivno nego

Anafilaktične reakcije

Poročali so o hudih anafilaktičnih reakcijah na mišične relaksante, vključno z rokuronijevim bromidom, vendar so te zelo redke. Anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije so: bronhospazem, srčnožilne spremembe (npr. hipotenzija, tahikardija, kolaps krvnega obtoka – šok) ter kožne spremembe (npr. angioedem, urtikarija). Te reakcije so bile v nekaterih primerih smrtne. Zaradi možne resnosti teh reakcij moramo vedno predpostavljati, da se lahko pojavijo, in uvesti potrebne previdnostne ukrepe.

Lokalne reakcije na mestu injiciranja

Poročali so o bolečini ob injiciranju med hitro sekvenčno intubacijo, še posebej pri bolnikih, ki še niso povsem izgubili zavesti in zlasti, kadar je kot indukcijsko sredstvo uporabljen propofol. V kliničnih raziskavah je bila bolečina po injekciji opažena pri 16 % bolnikov, pri katerih je bil za hitro sekvenčno intubacijo uporabljen propofol in manj kot 0,5 % bolnikov, pri katerih sta bila za hitro sekvenčno intubacijo uporabljena fentanil in tiopental.

Povišana vrednost histamina

Na splošno je znano, da lahko mišični relaksanti spodbudijo tako lokalno sproščanje histamina na mestu injiciranja kot sistemsko sproščanje histamina, zato morate med njihovo uporabo vedno upoštevati možnost, da se bo na mestu injiciranja pojavilo srbenje in rdečina in/ali da bodo nastopile generalizirane histaminoidne (anafilaktoidne) reakcije (glejte tudi anafilaktične reakcije zgoraj).

V kliničnih raziskavah je bilo opaženo samo rahlo povečanje srednje vrednosti plazemskega histamina po hitrem dajanju bolus injekcij od 0,3 - 0,9 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase.

Podaljšan živčno-mišični blok

Najpogostejša neželena reakcija na zdravila iz razreda nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov je podaljšanje farmakološkega delovanja zdravila preko potrebnega časa. Gre lahko za različne reakcije, od šibkosti skeletnih mišic do močne in podaljšane skeletne mišične paralize, ki povzroči dihalno stisko in apnejo.

Miopatija

Poročali so o miopatiji po uporabi različnih mišičnih relaksantov sočasno s kortikosteroidi na oddelku za intenzivno nego (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Metaanaliza 11 kliničnih raziskav pri pediatričnih bolnikih (n = 704) z rokuronijevim bromidom (v odmerku do 1 mg/kg) je pokazala tahikardijo kot neželeni učinek, ki se pojavlja s pogostostjo 1,4 %.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke,

Sektor za farmakovigilanco,

Nacionalni center za farmakovigilanco,

Slovenčeva ulica 22,

SI-1000 Ljubljana,

Tel: +386 (0)8 2000 500,

Faks: +386 (0)8 2000 510,

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si,

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikih odmerkov in podaljšane živčno-mišične blokade mora bolnik še naprej prejemati dihalno podporo in sedacijo. V tem primeru imamo na voljo dve možnosti za odpravo blokade živčno-mišičnega prenosa: (1) Pri odraslih lahko sugamadeks uporabimo za odpravo močne (globoke) in manj

močne blokade. Odmerek sugamadeksa, ki ga je treba dati bolniku, je odvisen od stopnje blokade živčno-mišičnega prenosa. (2) Zaviralec acetilholinesteraze (npr. neostigmin, edrofonij, piridostigmin) ali sugamadeks lahko uporabimo, ko se začne spontano popuščanje blokade, in ga je treba dati v ustreznih odmerkih. Kadar zaviralec acetilholinesteraze ne uspe zavreti živčno-mišičnih učinkov rokuronijevega bromida, je potrebno nadaljevati z umetnim predihavanjem, dokler se ne vzpostavi spontano dihanje. Ponovljeni odmerki inhibitorja acetilholinesteraze so lahko nevarni.

Pri raziskavah na živalih se je huda depresija kardiovaskularne funkcije, ki končno privede do srčne odpovedi, pojavila šele po dajanju kumulativnega odmerka $750 \times ED_{90}$ (135 mg rokuronijevega bromida na kilogram telesne mase).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: mišični relaksanti, mišični relaksanti s perifernim delovanjem, druge kvarterne amonijeve spojine.

Oznaka ATC: M03AC09

Mehanizem delovanja

Rokuronijev bromid je nedepolarizirajoči mišični relaksant, s hitrim učinkomin srednjim trajanjem delovanja, ki ima vse značilnosti farmakološkega delovanja te vrste zdravil (kurariform). Deluje na ta način, da tekmuje za nikotinske holinoreceptorje na motorični ploščici. Temu delovanju nasprotujejo zaviralci acetilholinesteraze, kot so neostigmin, edrofonij in piridostigmin.

Farmakodinamični učinki

ED_{90} (odmerek, ki je potreben, da 90 % zavrne odziv trzanja palca na stimulacijo ulnarnega živca) med uravnoteženo anestezijo je približno 0,3 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase. ED_{95} pri dojenčkih je nižji kot pri odraslih in otrocih (0,25, 0,35 oziroma 0,40 mg/kg).

Rutinska praksa

V 60 sekundah po intravenski uporabi odmerka 0,6 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase ($2 \times ED_{90}$ pri intravenski anesteziji) je mogoče doseči primerne pogoje za intubacijo pri skoraj vseh bolnikih. Pri 80 % teh bolnikov so pogoji za intubacijo ocenjeni kot odlični. Splošna mišična paraliza, ki ustreza kateri koli vrsti postopka, nastopi po 2 minutah.

Klinično trajanje (trajanje, do spontane povrnitve moči mišične kontrakcije na 25 % kontrolne) pri tem odmerku je 30 – 40 minut. Celotno trajanje (trajanje, do spontane povrnitve moči mišične kontrakcije na 90 % kontrolne) pa je 50 minut. Srednji čas spontane povrnitve moči mišične kontrakcije od 25 % do 75 % kontrolne (indeks okrevanja) po bolusnem odmerku 0,6 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase je 14 minut.

Pri nižjih odmerkih, od 0,3 – 0,45 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase ($1 - 1\frac{1}{2} \times ED_{90}$), je začetek delovanja počasnejši in tudi trajanje delovanja je krajše. Po dajanju 0,45 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase so sprejemljivi pogoji za intubacijo doseženi v 90 sekundah. Pri visokih odmerkih 2 mg/kg je klinično trajanje 110 minut.

Hitra sekvenčna intubacija

Za hitro sekvenčno intubacijo se ob anesteziji s propofolom dosežejo primerni pogoji za intubacijo v 60 sekundah po uporabi odmerka 1,0 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase pri 93 % bolnikov ter pri 96 % bolnikov pri uporabi fentanila/tiopental. 70 % od teh je ocenjenih kot odličnih. Klinično trajanje s tem odmerkom se približuje 1 uri in v tem času se lahko zavora živčno-mišičnega prenosa varno odpravi. Po uporabi odmerka 0,6 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase so primerni pogoji za intubacijo doseženi v 60 sekundah pri 81 % bolnikov anesteziranih s propofolom in pri 75 % bolnikov anesteziranih s fentanilom/tiopentalom za hitro sekvenčno intubacijo.

Intenzivna nega

Uporaba rokuronija na oddelku za intenzivno nego je bila proučevana v dveh odprtih preizkušanjih. Skupno 95 odraslih bolnikov je bilo zdravljenih z začetnim odmerkom 0,6 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase, ki mu je sledila neprekinjena infuzija 0,2 - 0,5 mg/kg/h v prvi uri dajanja, takoj ko se moč kontrakcije mišic povrne na 10 % ali ob ponovnem pojavu 1 do 2 odzivov na niz štirih stimulacij (TOF). Odmerki so bili posamično titrirani. V naslednjih urah so bili odmerki znižani pod rednim nadzorom nizov štirih stimulacij. Proučevana je bila uporaba v časovnem obdobju do 7 dni.

Primeren živčno-mišični blok je bil dosežen, vendar sta bila opažena veliko nihanje v urnih hitrostih infundiranja med bolniki in daljše popuščanje živčno-mišičnega bloka.

Čas povrnitve v nizu štirih razmerij na 0,7 ni pomembno povezan s skupnim trajanjem infundiranja rokuronija. Po neprekinjeni infuziji v trajanju 20 ur ali več, je srednji čas (razpon) med povrnitvijo niza štirih stimulacij T₂ in povrnitvijo niza štirih razmerij do 0,7, nihal od 0,8 do 12,5 ur pri bolnikih, ki nimajo večorganske odpovedi, in od 1,2 do 25,5 ur pri bolnikih, ki imajo večorgansko odpoved.

Starostniki in bolniki z boleznimi jeter in/ali biliarnega trakta in/ali z okvaro ledvic

Trajanje delovanja vzdrževalnih odmerkov 0,15 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase bi lahko bilo nekoliko daljše ob uporabi enflurana in izoflurana za anestezijo pri starostnikih in pri bolnikih z boleznijo jeter in/ali boleznijo ledvic (približno 20 minut) kot pri bolnikih brez prizadetosti funkcije organov za izločanje pod intravensko anestezijo (približno 13 minut) (glejte poglavje 4.2). O kumulativnem učinku (progresivno podaljšanje trajanja delovanja) pri ponovnem vzdrževalnem odmerjanju priporočenih koncentracij ni poročil.

Pediatrična populacija

Srednji čas nastopa delovanja pri dojenčkih, malčkih in otrocih pri intubacijskem odmerku 0,6 mg/kg je nekoliko krajši kot pri odraslih. Primerjava v okviru skupin pediatričnega razpona starosti je pokazala, da je srednja vrednost časa do nastopa blokade pri novorojenčkih in mladostnikih (1,0 minute) nekoliko daljša kot pri dojenčkih (0,4 minute) malčkih (0,6 minute) in otrocih (0,8 minut). Trajanje mišične relaksacije in čas okrevanja sta krajša pri otrocih v primerjavi z dojenčki in odraslimi. Primerjava v okviru skupin pediatričnega razpona starosti je pokazala, da je srednji čas do ponovnega pojava T₃ podaljšan pri novorojenčkih (56,7 minut) in dojenčkih (60,7 minut) v primerjavi z malčki (45,4 minut), otroci (37,6 minut) in mladostniki (42,9 minut).

Srednji (SD) čas do nastopa delovanja in trajanje delovanja po začetnem 0,6 mg/kg odmerku rokuronija za intubacijo med anestezijo s sevofluranom/dušikovim oksidom in izofluranom/dušikovim oksidom (za vzdrževanje) pri skupini pediatričnih bolnikov*

	čas do največje blokade** (min)	čas do ponovnega nastopa T ₃ ** (min)
novorojenčki (0 - 27 dni) n = 10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n = 9
dojenčki (28 dni - 2 meseca) n = 11	0,44 (0,19) n = 10	60,71 (16,52) n = 11
malčki (3 mesece - 23 mesecev) n = 28	0,59 (0,27) n = 28	45,46 (12,94) n = 27
otroci (2 - 11 let) n = 34	0,84 (0,29) n = 34	37,58 (11,82)
mladostniki (12 - 17 let) n = 31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n = 30

* Odmerek rokuronijevega bromida, danega v 5 sekundah.

** Računano od konca dajanja odmerka rokuronija za intubacijo.

Operacije srca in ožilja

Pri bolnikih, pri katerih je načrtovana operacija srca in ožilja, so najbolj pogoste spremembe delovanja srca in ožilja med nastopom maksimalne blokade, po prejemu odmerka 0,6 – 0,9 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase, rahlo in klinično nepomembno povečanje srčnega utripa do 9 % ter povečanje srednjega arterijskega krvnega tlaka do 16 % kontrolnih vrednosti.

Izničenje mišične relaksacije

Uporaba sugamadeksa ali zaviralcev acetilholinesteraze, kot je neostigmin, piridostigmin ali edrofonij, izniči delovanje rokuronijevega bromida.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intravenskem dajanju enega samega bolusnega odmerka rokuronijevega bromida teče čas plazemske koncentracije v treh eksponentnih fazah. Pri normalnih odraslih je srednji (95 % CI) razpolovni čas izločanja 73 (66 - 80) minut, (očiteno) volumen distribucije pri stanju dinamičnega ravnotežja je 203 (193 – 214) ml/kg, plazemski očistek pa je 3,7 (3,5 – 3,9) ml/kg/min.

Plazemski očistek pri starostnikih in bolnikih z ledvično disfunkcijo je rahlo manjši v primerjavi z mlajšimi bolniki z normalno ledvično funkcijo. Pri bolnikih z boleznimi jeter se srednji razpolovni čas izločanja podaljša za 30 minut, srednji plazemski očistek pa se zmanjša za 1 ml/kg/min (glejte tudi poglavje 4.2.).

Pri odmerjanju v obliki neprekinjene infuzije za olajšanje mehanskega predihavanja za obdobje 20 ur ali več se srednji razpolovni čas izločanja in srednji (očiteno) volumen distribucije pri stanju stabilnega ravnotežja povečata. Veliko nihanje med bolniki je bilo odkrito v nadzorovanih kliničnih študijah, kar je povezano z naravo in obsegom (več)organske odpovedi in značilnostmi posameznih bolnikov. Pri bolnikih, ki imajo večorgansko odpoved, so bili ugotovljeni srednji (\pm SD) razpolovni čas izločanja 21,5 (\pm 3,3) ur, (očiteno) volumen distribucije pri stanju stabilnega ravnotežja 1,5 (\pm 0,8) l/kg in plazemski očistek 2,1 (\pm 0,8) ml/kg/min.

Rokuronijev bromid se izloča s sečem in z žolčem. Izločanje s sečem v času 12 do 24 ur znaša blizu 40 %. Devet dni po injiciranju radioaktivno označenega odmerka rokuronijevega bromida znaša izločanje radioaktivno označene snovi v povprečju 47 % s sečem in 43 % z blatom. Približno 50 % dane količine se izloči v obliki rokuronijevega bromida. V plazmi niso bili zaznani nobeni presnovki.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko rokuronijevega bromida pri pediatrični populaciji (n = 146) starih od 0 do 17 let so ovrednotili s pomočjo populacijske analize združenih skupin farmakokinetičnih podatkov, zbranih v dveh kliničnih preskušanjih pri anesteziji, doseženi s sevofluranom (za uvajanje v anestezijo) in z izofluranom/dušikovim oksidom (za vzdrževanje anestezije). Ugotovili so, da so vsi farmakokinetični parametri linearno sorazmerni telesni masi, kar so pokazale podobne vrednosti očistka (l/kg/h). Porazdelitveni volumen (l/kg) in razpolovna doba izločanja (h) sta upadala s starostjo bolnika (v letih). Farmakokinetični parametri značilnih pediatričnih bolnikov so povzeti spodaj za vsako starostno skupino:

Ocenjeni farmakokinetični parametri rokuronijevega bromida pri tipičnih pediatričnih bolnikih med anestezijo s sevofluranom in dušikovim oksidom (za uvajanje v anestezijo) ter izofluranom/dušikovim oksidom (za vzdrževanje anestezije)

farmakokinetični parametri	Razpon starosti bolnikov				
	donošeni novorojenčki (0-27 dni)	dojenčki (28 dni do 2 meseca)	malčki (3-23 mesecev)	otroci (2-11 let)	mladostniki (12-17 let)
očistek (l/kg/h)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
porazdelitveni volumen (l/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
t _{1/2} β (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije kancerogenosti za rokuronijev bromid niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

voda za injekcije
natrijev klorid
klorovodikova kislina
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Fizična nezdržljivost je dokumentirana za rokuronijev bromid, kadar se doda raztopinam, ki vsebujejo naslednje učinkovine: amfotericin, amoksicilin, azatioprin, cefazolin, kloksacilin, deksametazon, diazepam, enoksimon, eritromicin, famotidin, furosemid, hidrokortizon natrijev sukcinat, inzulin, intralipid, metoheksital, metilprednizolon, prednizolon natrijev sukcinat, tiopental, trimetoprim in vankomicin.

To zdravilo ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala: 2 leti

Odprta viala: Zdravilo je treba uporabiti takoj po odprtju viala.

Po redčenju:

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo razredčenega produkta je bila dokazana za 72 ur pri temperaturi do 30 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo takoj uporabiti. Če se ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo zdravila ter za pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik zdravila in navadno ne sem biti daljši od 24 ur pri 2 do 8 °C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvna steklena viala (tipa I) z bromobutilnim zamaškom in aluminijastim pokrovčkom.
Vsebina vial: 5 ml ali 10 ml.

Velikosti pakiranja:

Pakiranje 5 in 10 vial po 5 ml.

Pakiranje 5 in 10 vial po 10 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno raztopino zavržite.

Raztopino je treba pred uporabo vizualno pregledati. Uporabiti se sme samo bistro raztopino, ki ne vsebuje praktično nobenih delcev.

Dokazano je, da je zdravilo Rokuronijev bromid Kabi združljivo z: 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida, 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze, 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze v 9 mg/ml (0,9 %) raztopi natrijevega klorida (0,9%), raztopino ringerjevega laktata in sterilno vodo za injekcije.

Če se rokuronijev bromid daje po isti infuzijski liniji, ki se uporablja tudi za druga zdravila, je pomembno, da se ta infuzijska linija v vmesnem času med dajanjem rokuronijevega bromida in zdravil, za katera je bila izkazana inkompatibilnost z rokuronijevim bromidom in tudi za tista, za katera kompatibilnost z rokuronijevim bromidom ni bila dokazana, primerno spere (npr. z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za infundiranje)

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg, Hesse
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/20/02751/001,003,004,006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. oktober 2020
Datum zadnjega podaljšanja: 23. februar 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22.09.2023