

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Rokuronijev bromid hameln 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 z 2,5 ml raztopine vsebuje 25 mg rokuronijevega bromida.

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

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez 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: 3,8 do 4,2

Osmolalnost: 270–310 mOsmol/kg

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Rokuronijev bromid je indiciran pri odraslih in pediatričnih bolnikih (od donošenih novorojenčkov do mladostnikov (0 do < 18 let)) kot dodatek splošni anesteziji za olajšanje trahealne intubacije med rutinsko sekvenčno intubacijo in za relaksacijo skeletnih mišic med operacijo. Pri odraslih je rokuronijev bromid indiciran tudi za olajšanje trahealne intubacije med hitro sekvenčno intubacijo in kot dodatek za kratkoročno uporabo na oddelku za intenzivno nego (OIN) (npr. za olajšanje intubacije). Glejte tudi poglavji 4.2 in 5.1.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### *Odmerjanje*

Kot pri drugih živčno-mišičnih blokatorjih je treba odmerek rokuronijevega bromida individualno prilagoditi vsakemu bolniku. Pri določanju odmerka je treba upoštevati metodo anestezije in predvideno trajanje operacije, metodo sedacije in predvideno trajanje mehanične ventilacije, možno interakcijo z drugimi zdravili, ki se uporabljajo istočasno, kakor tudi stanje bolnika. Za oceno živčno-mišičnega bloka in popuščanja je priporočljiva uporaba ustrezne tehnike za živčno-mišični nadzor.

Inhalacijski anestetiki potencirajo učinke živčno-mišičnega bloka rokuronijevega bromida. To potenciranje postane klinično pomembno med anestezijo, ko hlapljive učinkovine dosežejo določeno tkivno koncentracijo. Zaradi tega je potrebna prilagoditev z dajanjem manjših vzdrževalnih odmerkov v manj pogostih intervalih ali z uporabo manjših hitrosti infundiranja rokuronijevega bromida med dolgo trajajočimi postopki (daljšimi od 1 ure) pod inhalacijsko anestezijo.

Pri odraslih bolnikih lahko naslednja priporočila služijo kot splošna smernica za trahealno intubacijo in mišično relaksacijo pri kratko- do dolgotrajnih kirurških posegih ter za uporabo na oddelku za intenzivno nego.

To zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo.

### Kirurški posegi

#### *Trahealna intubacija:*

Standardni odmerek za intubacijo med rutinsko anestezijo je 0,6 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase, kar omogoča vzpostavitev primernih pogojev za intubacijo v 60 sekundah pri skoraj vseh bolnikih. Odmerek 1,0 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase se priporoča za olajšanje pogojev trahealne intubacije med hitro sekvenčno intubacijo, pri čemer se primerni pogoji za intubacijo vzpostavijo v 60 sekundah pri skoraj vseh bolnikih. Če je odmerek 0,6 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase uporabljen za hitro sekvenčno intubacijo z anestezijo, je priporočljivo bolnika intubirati 90 sekund po odmerjanju rokuronijevega bromida.

#### *Vzdrževalno odmerjanje:*

Priporočeni vzdrževalni odmerek je 0,15 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase. Pri dolgotrajni inhalacijski anesteziji ga je treba zmanjšati na 0,075–0,1 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase.

Najbolje je, da se vzdrževalni odmerki dajejo takrat, ko se moč kontrakcije mišice povrne na 25 % kontrolne vrednosti ali kadar so prisotni 2 do 3 odzivi na niz štirih stimulacij.

#### *Neprekinjena infuzija:*

Kadar dajemo rokuronijev bromid z neprekinjeno infuzijo, je priporočljivo dati začetni odmerek 0,6 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase in nadaljevati z dajanjem v infuziji, ko začne živčno-mišični blok popuščati. Hitrost infundiranja je treba prilagajati tako, da bo ohranjena kontrakcija mišice na 10 % kontrolne vrednosti ali da se vzdržujeta 1 do 2 odziva na niz štirih stimulacij.

Pri odraslih v intravenski anesteziji je za vzdrževanje takšnega nivoja živčno-mišičnega bloka potrebna hitrost infundiranja od 0,3 do 0,6 mg/kg/h. Pri inhalacijski anesteziji hitrost infundiranja znaša od 0,3 do 0,4 mg/kg/h.

Nujen je neprekinjen nadzor živčno-mišičnega bloka, saj so zahteve glede hitrosti infundiranja različne od bolnika do bolnika ter odvisne 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 rokuronijevega bromida na kg telesne mase, saj odmerek 1,0 mg/kg ni bil proučevan v tej skupini bolnic.

Prekinitev živčno-mišičnega bloka, ki je bil uveden z živčno-mišičnimi blokatorji, je lahko onemogočena ali nezadovoljiva pri bolnikih, ki dobivajo magnezijeve soli za nosečnostno toksemijo, saj magnezijeve soli okrepijo živčno-mišični blok. Zato je treba pri teh bolnikih zmanjšati odmerjanje rokuronija in ga titrirati do kontrakcije mišice.

#### *Odmerjanje pri pediatrični populaciji:*

Pri novorojenčkih (od 0 do 28 dni), dojenčkih (od 28 dni do ≤ 3 mesecev), malčkih (od > 3 mesecev do ≤ 2 let), otrocih (od 2 do 11 let) in mladostnikih (od 12 do ≤ 17 let) sta priporočeni odmerki za intubacijo med rutinsko anestezijo in vzdrževalni odmerki podobni kot pri odraslih.

Vendar pa bo trajanje učinka posameznega odmerka za intubacijo daljše pri novorojenčkih in dojenčkih kot pri otrocih (glejte poglavje 5.1).

Za neprekinjeno infuzijo pri pediatrični populaciji so hitrosti infundiranja, razen pri otrocih, enake kot pri odraslih. Pri otrocih so lahko potrebne večje hitrosti infundiranja. Tako se pri otrocih priporočajo enake začetne hitrosti infundiranja kot pri odraslih, ki jih je potem treba prilagajati tako, da bo ohranjena kontrakcija mišice na 10 % kontrolne vrednosti ali da se vzdržujeta 1 do 2 odziva na niz štirih stimulacij med posegom.

Izkušnje z rokuronijevim bromidom za hitro sekvenčno intubacijo pri pediatrični populaciji so omejene. Uporaba rokuronijevega bromida se tako ne priporoča za olajšanje pogojev trahealne intubacije med hitro sekvenčno intubacijo pri pediatrični populaciji.

#### *Odmerjanje pri starostnikih in bolnikih z boleznimi jeter in/ali žolčnega trakta in/ali okvaro ledvic:*

Standardni odmerki za intubacijo pri starostnikih in bolnikih z boleznimi jeter in/ali žolčnega trakta in/ali okvaro ledvic med rutinsko anestezijo je 0,6 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase. Odmerki 0,6 mg na kg telesne mase je treba predvideti za hitro sekvenčno intubacijo pri bolnikih, pri katerih se predvideva podaljšano trajanje delovanja, kljub temu pa se primerni pogoji za intubacijo lahko vzpostavijo šele 90 sekund po dajanju rokuronijevega bromida. Ne glede na uporabljeno tehniko anestezije je za te bolnike priporočen vzdrževalni odmerki 0,075–0,1 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase, priporočena hitrost infundiranja pa je 0,3–0,4 mg/kg/h (glejte tudi Neprekinjena infuzija).

#### *Odmerjanje pri bolnikih s preveliko telesno maso in debelih bolnikih:*

Kadar ga uporabljamo pri bolnikih s preveliko telesno maso ali pri debelih bolnikih (opredeljeno kot bolniki s telesno maso, ki je 30 % ali več nad idealno telesno maso), morajo biti odmerki zmanjšani, upoštevajoč pusto telesno maso.

### Postopki intenzivne nege

#### *Trahealna intubacija*

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

#### **Način uporabe**

Rokuronijev bromid se uporablja intravensko (iv.) v obliki bolusne injekcije ali kot neprekinjena infuzija (za več informacij glejte tudi poglavje 6.6).

### **4.3 Kontraindikacije**

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

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Rokuronijev bromid sme dajati samo izkušeno osebje, ki je seznanjeno z uporabo živčno-mišičnih blokatorjev. Primerni prostori in osebje za endotrahealno intubacijo in umetno predihavanje morajo biti na voljo za takojšnjo uporabo.

Ker rokuronijev bromid povzroča paralizo respiratornih mišic, je za bolnike, ki jih zdravimo s to učinkovino, obvezna dihalna podpora, dokler se ponovno ne vzpostavi zadovoljivo spontano dihanje. Pomembno je, da tako kot pri vseh drugih živčno-mišičnih blokatorjih tudi pri tem predvidimo težave z intubacijo, še posebej kadar ga uporabljamo pri hitri sekvenčni intubaciji.

Kot pri drugih živčno-mišičnih blokatorjih so tudi pri zdravlilu Rokuronijev bromid hameln 10 mg/ml poročali o rezidualni relaksaciji. Da bi preprečili zaplete, ki nastanejo kot posledica rezidualne relaksacije, priporočamo, da bolnika ekstubirate šele, ko živčno-mišični blok dovolj popusti. Pri starostnikih (starih 65 let ali več) lahko obstaja večje tveganje za pojav rezidualne mišične relaksacije. Upoštevati je treba tudi druge dejavnike, ki bi lahko povzročili rezidualno relaksacijo po ekstubaciji v pooperativnem obdobju (na primer medsebojno delovanje zdravil ali stanje bolnika). Če se ne uporablja kot del standardne klinične prakse, je treba premisliti o uporabi učinkovine za izničenje učinka (na primer sugamadeksa ali inhibitorjev acetilholinesteraze), še posebej v tistih primerih, ko je verjetnost za rezidualno relaksacijo večja.

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

Po uporabi živčno-mišičnih blokatorjev lahko nastopijo anafilaktične reakcije (glejte zgoraj). Vedno morate izvajati previdnostne ukrepe za obravnavo tovrstnih reakcij. Še posebej v primeru, da je bolnik že kdaj imel anafilaktično reakcijo na živčno-mišične blokatorje, je treba izvajati posebne previdnostne ukrepe, saj so poročali o navzkrižnih alergijskih reakcijah na živčno-mišične blokatorje.

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

Na splošno je bila po dolgotrajni uporabi mišičnih relaksantov na oddelku za intenzivno nego opažena podaljšana paraliza in/ali šibkost skeletnih mišic. Da bi lahko preprečili možno podaljšanje živčno-mišičnega bloka in/ali preveliko odmerjanje, je v času uporabe mišičnih relaksantov zelo priporočljiv nadzor živčno-mišičnega prenosa. Poleg tega morajo bolniki prejemati ustrezno analgezijo in sedacijo. Nadalje morajo biti mišični relaksanti titrirani tako, da dosežejo učinek pri posameznem bolniku. To morajo izvajati izkušeni klinični zdravniki, ki so seznanjeni z učinki in ustreznimi tehnikami nadzora živčno-mišičnega sistema, ali mora biti izvedeno pod njihovim nadzorom.

Ker se rokuronijev bromid vedno uporablja skupaj z drugimi učinkovinami in ker obstaja možnost pojava maligne hipertermije med anestezijo, tudi če znani sprožilci niso prisotni, morajo biti klinični zdravniki seznanjeni z zgodnjimi znaki, potrditveno diagnozo in zdravljenjem maligne hipertermije pred začetkom dajanja kakršne koli anestezije. Pri študijah na živalih je bilo dokazano, da rokuronijev bromid ni sprožilni dejavnik za maligno hipertermijo. V času trženja zdravila Rokuronijev bromid hameln so opazili redke primere maligne hipertermije; vendar vzročna povezanost ni bila dokazana.

Po dolgotrajni sočasni uporabi nedepolarizirajočih živčno-mišičnih blokatorjev in kortikosteroidov so poročali o miopatiji. Trajanje sočasnega dajanja mora biti čim krajše (glejte poglavje 4.5).

Rokuronij se sme dajati šele, ko bolnik povsem okreva od živčno-mišičnega bloka, povzročene s suksametonijem.

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

*Bolezni jeter in/ali žolčnega trakta ter okvara ledvic*

Rokuronijev bromid se izloča v urin in žolč, zato ga je treba pri bolnikih s klinično pomembnimi boleznimi jeter in/ali žolčnika in/ali okvaro ledvic uporabljati previdno. Pri teh skupinah bolnikov je bilo pri odmerku 0,6 mg rokuronijevega bromida na kg 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 posledica 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 živčno-mišične blokatorje je treba tudi rokuronijev bromid uporabljati izjemno previdno pri bolnikih z živčno-mišično boleznijo ali po poliomielitisu, saj se v teh primerih odziv na živčno-mišične blokatorje lahko pomembno spremeni. Obseg in smer te spremembe lahko zelo variirata. Pri bolnikih z miastenijo gravis ali miastenijskim (Eaton-Lambertovim) sindromom imajo lahko majhni odmerki rokuronijevega bromida močne učinke, zato mora biti rokuronijev bromid titriran v skladu z odzivom.

#### *Hipotermija*

Pri operaciji pod hipotermičnimi pogoji se učinek živčno-mišičnega bloka rokuronijevega bromida poveča, trajanje pa podaljša.

#### *Debelost*

Tako kot pri drugih živčno-mišičnih blokatorjih se lahko tudi pri rokuronijevem bromidu izkazuje podaljšano trajanje in podaljšano spontano okrevanje pri debelih bolnikih, kadar so dani odmerki izračunani glede na dejansko telesno maso.

#### *Opekline*

Znano je, da se pri bolnikih z opeklinami razvije odpornost na nedepolarizirajoče živčno-mišične blokatorje. Priporočljivo je, da se odmerek titrira glede na odziv.

#### *Stanja, ki lahko povečajo učinek rokuronijevega bromida*

Hipokaliemija (npr. po hudem bruhanju, driski ali diuretični terapiji), hipermagneziemija, hipokalciemija (po obsežnih transfuzijah), hipoproteinemija, dehidracija, acidoza, hiperkapnija in kaheksija. Hude elektrolitske motnje, spremenjen pH krvi ali dehidracijo je zato treba korigirati, kadar je le mogoče.

#### *Pediatrična populacija*

Upoštevajte enaka opozorila in previdnostne ukrepe kot pri odraslih.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Za naslednja zdravila se je izkazalo, da vplivajo na obseg in/ali trajanje delovanja nedepolarizirajočih živčno-mišičnih blokatorjev:

#### *Povečan učinek:*

- Halogenirani hlapni anestetiki okrepijo zavoro živčnomišičnega prenosa zdravila Rokuronijev bromid hameln. Ta učinek pa postane viden šele pri vzdrževalnem

odmerjanju (glejte poglavje 4.2). Tudi izničenje učinka mišične relaksacije z zaviralci acetilholinesteraze je lahko zavrto.

- Visoki odmerki učinkovin: tiopental, metoheksital, ketamin, fentanil, gamahidroksibutirat, etomidat in propofol
- Drugi nedepolarizirajoči živčno-mišični blokatorji
- Predhodno odmerjanje suksametonija (glejte poglavje 4.4)
- Dolgotrajna sočasna uporaba kortikosteroidov in rokuronija na oddelku za intenzivno nego lahko povzroči podaljšano trajanje živčno-mišičnega bloka ali miopatijo (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

#### *Druga zdravila:*

- antibiotiki: aminoglikozidi, linkozamidi (npr. linkomicin in klindamicin), polipeptidni antibiotiki, acilamino-penicilinski antibiotiki, tetraciklini, visoki odmerki metronidazola

- diuretiki, tiamin, zaviralci MAO, kinidin in njegov izomer kinin, protamin, adrenergični blokatorji, magnezijeve soli, blokatorji kalcijevih kanalov in litijeve soli, lokalni anestetiki (lidokain iv., bupivakain epiduralno) in akutna uporaba fenitoina ali antagonistov adrenergičnih receptorjev  $\beta$ .

#### *Zmanjšan učinek:*

- Neostigmin, edrofonij, piridostigmin, derivati aminopiridina
- Predhodna kronična uporaba kortikosteroidov, fenitoina ali karbamazepina
- Noradrenalin, azatioprin (samo prehoden in omejen učinek), teofilin, kalcijev klorid, kalijev klorid
- Zaviralci proteaze (gabeksat, ulinastatin)

#### *Spremenljiv učinek:*

Uporaba drugih nedepolarizirajočih živčno-mišičnih blokatorjev skupaj z rokuronijevim bromidom lahko povzroči zmanjšanje ali okrepitev živčno-mišičnega bloka, odvisno od vrstnega reda uporabe in uporabljenega živčno-mišičnega blokatorja.

Kadar po rokuronijevem bromidu dajemo suksametonij, se lahko poveča ali zmanjša učinek živčno-mišičnega bloka rokuronijevega bromida.

#### *Učinek rokuronija na druga zdravila:*

Pri kombinirani uporabi z lidokainom lahko povzroči hitrejši začetek delovanja lidokaina. Ponovna relaksacija je bila poročana po pooperativni uporabi aminoglikozida, linkozamida, polipeptidnih in acilamino-penicilinskih antibiotikov, kinidina, kinina in magnezijevih soli (glejte poglavje 4.4).

#### *Pediatrična populacija:*

Formalnih študij 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 od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. Raziskave na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali razvoj po rojstvu. Pri

predpisovanju zdravila Rokuronijev bromid hameln nosečnicam je potrebna previdnost.

#### Carski rez

Pri bolnicah s carskim rezom se zdravilo Rokuronijev bromid hameln lahko uporabi kot del tehnike za hitro uvajanje v anestezijo, vendar 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 zdravilo Rokuronijev bromid hameln, dan v odmerku 0,6 mg/kg varen za porodnice s carskim rezom. Zdravilo Rokuronijev bromid hameln 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 hitrim uvajanjem v anestezijo, 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 zavrta ali nezadovoljiva pri bolnicah, ki dobivajo magnezijeve soli zaradi toksemije v nosečnosti, saj magnezijeve soli okrepijo mišično relaksacijo. Pri teh bolnicah torej morajo biti odmerki zdravila Rokuronijev bromid hameln zmanjšani in titrirani glede na maksimalno kontrakcijo mišice po stimulaciji.

#### Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Rokuronijev bromid hameln izloča v materino mleko. Raziskave na živalih so pokazale nepomembne koncentracije zdravila Rokuronijev bromid hameln v materinem mleku. Zdravilo Rokuronijev bromid hameln 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.

#### Plodnost

O vplivu rokuronijevega bromida na plodnost ni nobenih podatkov.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Rokuronijev bromid ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Upravljanje potencialno nevarnih strojev ali avtomobila v prvih 24 urah po polnem okrevanju od učinka živčno-mišičnega bloka rokuronijevega bromida ni priporočljivo.

### **4.8 Neželeni učinki**

Med najpogostejše neželene učinke sodijo bolečina/reakcija na mestu injiciranja, spremembe vitalnih znakov in podaljšan živčno-mišični blok. Najpogosteje prijavljeni neželeni učinki v okviru postmarketinških izkušenj so 'anafilaktične in anafilaktoidne reakcije' ter s tem povezani simptomi. Glejte tudi pojasnila pod preglednico.

Skupine organskih sistemov po MedDRA	Prednostni izraz <sup>1</sup>		
	občasni/redki <sup>2</sup> (< 1/100, > 1/10.000)	zelo redki (< 1/10.000)	Ni znano (ne moremo oceniti iz danih podatkov)
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost anafilaktične reakcije anafilaktoidne reakcije anafilaktični šok anafilaktoidni šok	
Bolezni živčevja		ohlapna paraliza	
Srčne bolezni	tahikardija		Kounisov sindrom
Očesne bolezni			Midriaza <sup>3</sup> nereaktivne zenice <sup>3</sup>
Žilne bolezni	hipotenzija	kolaps krvnega obtoka in šok pordelost oz. naval vročine	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		bronhospazem	apneja, respiratorna odpoved
Bolezni kože in podkožja		angionevrotični edem urtikarija izpuščaj eritematozni izpuščaj	
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišična šibkost <sup>4</sup> steroidna miopatija <sup>4</sup>	
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		
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	podaljšana mišična relaksacija zapoznelo zbujanje iz anestezije	zapleti dihalne poti ob anesteziji	

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

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

<sup>3</sup>V zvezi z morebitnim povečanjem prepustnosti ali ogroženo integriteto krvno-možganske pregrade (KMP).

<sup>4</sup>po dolgotrajni uporabi na oddelku za intenzivno nego.



## **Dodatne informacije o neželenih učinkih:**

### **Anafilaktična reakcija**

Poročali so o hudih anafilaktičnih reakcijah na mišične relaksante, vključno z zdravilom Rokuronijev bromid hameln, 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 po injekcijah med hitro sekvenčno intubacijo, še posebej pri bolnikih, ki še niso povsem izgubili zavesti, in zlasti kadar je bil kot indukcijsko sredstvo uporabljen propofol. V kliničnih študijah je bila bolečina po injekcijah opažena pri 16 % bolnikov, pri katerih je bil za hitro sekvenčno intubacijo uporabljen propofol, in pri manj kot 0,5 % bolnikov, pri katerih sta bila za hitro sekvenčno intubacijo uporabljena fentanil in tiopental.

### **Povečana koncentracija histamina**

Znano je, da lahko živčno-mišični blokatorji spodbudijo lokalno in sistemsko sproščanje histamina, zato morate med njihovo uporabo vedno upoštevati možnost, da se bosta na mestu injiciranja pojavila srbečica in eritematozna reakcija in/ali da bodo nastopile generalizirane histaminoidne (anafilaktoidne) reakcije, kot so bronhospazem in srčno-žilne spremembe, npr. hipotenzija in tahikardija. Izpuščaj, eksantem, urtikarija, bronhospazem in hipotenzija so bili zelo redko poročani pri bolnikih, ki so dobili rokuronijev bromid.

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

### **Podaljšan živčno-mišični blok**

Najpogostejša neželena reakcija na učinkovino iz razreda nedepolarizirajočih blokatorjev je podaljšanje farmakološkega delovanja učinkovine preko potrebnega časa. Gre lahko za reakcije od šibkosti skeletnih mišic do močne in podaljšane paralize skeletnih mišic, ki povzroči respiratorno insuficienco ali apnejo.

### **Miopatija**

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

### **Pediatrična populacija**

Metaanaliza 11 kliničnih študij pri pediatričnih bolnikih (n = 704) z rokuronijevim bromidom (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 podaljšanega živčno-mišičnega bloka mora bolnik še naprej imeti dihalno podporo in sedacijo. V tem primeru imamo na voljo dve možnosti za odpravo zavore živčnomišičnega prenosa: (1) Pri odraslih lahko sugamadeks uporabimo za odpravo močne (globoke) in manj močne zavore. Odmerek sugamadeksa, ki ga je treba dati bolniku, je odvisen od stopnje zavore živčnomišičnega prenosa. (2) Zaviralec acetilholinesteraze (npr. neostigmin, edrofonij, piridostigmin) ali sugamadeks lahko uporabimo, ko se začne spontano popuščanje zavore, in ga je treba dati v ustreznih odmerkih. Kadar z uporabo zaviralca acetilholinesteraze ni mogoče zavreti živčno-mišičnih učinkov rokuronijevega bromida, je treba nadaljevati z umetnim predihavanjem, dokler se ponovno ne vzpostavi spontano dihanje. Ponovljeni odmerki zaviralca acetilholinesteraze so lahko nevarni.

Pri študijah na živalih se je huda depresija srčno-žilne funkcije, ki končno privede do srčne odpovedi, pojavila šele po dajanju kumulativnega odmerka 750 x ED<sub>90</sub> (135 mg na kg telesne mase).

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: mišični relaksanti, mišični relaksanti s perifernim delovanjem, druge kvaterne amonijeve spojine.  
Oznaka ATC: M03AC09

##### Farmakodinamika

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

ED<sub>90</sub> (odmerek, ki je potreben, da v 90 % zatre odziv trzanja palca na stimulacijo ulnarnega živca) med kombinirano anestezijo je približno 0,3 mg na kg telesne mase. ED<sub>95</sub> pri dojenčkih je nižji kot pri odraslih in otrocih (0,25, 0,35 oziroma 0,40 mg/kg).

##### Rutinska praksa

V 60 sekundah po intravenskem dajanju odmerka 0,6 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase (2 x ED<sub>90</sub> pri kombinirani 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 v 2 minutah. Klinično trajanje (trajanje do spontane povrnitve moči kontrakcije mišic na 25 % kontrolne vrednosti) pri tem odmerku je 30–40 minut. Celotno trajanje (trajanje do spontane povrnitve moči kontrakcije mišic na 90 % kontrolne vrednosti) je 50 minut. Srednji čas spontane povrnitve moči kontrakcije mišic na 25–75 % kontrolne vrednosti (indeks okrevanja) po bolusnem odmerku 0,6 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase je 14 minut. Pri nižjih odmerkih 0,3–0,45 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase ( $1-1\frac{1}{2} \times 2 \times ED_{90}$ ) je začetek delovanja počasnejši in tudi trajanje delovanja je krajše (13–26 min). Pri visokih odmerkih 2 mg/kg je klinično trajanje 110 minut. Po dajanju 0,45 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase so sprejemljivi pogoji za intubacijo doseženi po 90 sekundah.

### Urgentna intubacija

Med hitro sekvenčno intubacijo s propofolom so ustrezni pogoji za intubacijo doseženi v 60 sekundah pri 93 % med hitro sekvenčno intubacijo s fentanilom/tiopentalom pa pri 96 % bolnikov po uporabi odmerka 1,0 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase. 70 % od teh je ocenjenih kot odličnih. Klinično trajanje s tem odmerkom se približuje 1 uri in v tem času se lahko živčno-mišični blok varno odpravi. Po odmerku 0,6 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase so ustrezni pogoji za intubacijo doseženi v 60 sekundah pri 81 % med hitro sekvenčno intubacijo s propofolom in pri 75 % bolnikov med hitro sekvenčno intubacijo s fentanilom/tiopentalom. Odmerki, višji od 1,0 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase, ne bodo znatno izboljšali pogojev za intubacijo, bo pa se podaljšalo trajanje delovanja. Odmerki, višji od  $4 \times ED_{90}$ , niso bili proučevani.

### 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. 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 srednji (razpon) je čas med povrnitvijo niza štirih stimulacij  $T_2$  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.

### Pediatrična populacija

Srednji čas nastopa delovanja pri dojenčkih, malčkih in otrocih pri intubacijskem odmerku 0,6 mg/kg-1 je nekoliko krajši kot pri odraslih. Primerjava v okviru skupin pediatričnega razpona starosti je pokazala, da je srednji čas nastopa delovanja pri novorojenčkih in mladostnikih (1 min) nekoliko daljši kot pri dojenčkih (0,4 min), malčkih (0,6 min) in otrocih (0,8 min). Trajanje 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  $T_3$  podaljšan pri novorojenčkih (56,7 min) in dojenčkih (60,7 min) v primerjavi z malčki (45,3 min), otroci (37,6 min) in mladostniki (42,9 min).

Srednji (SD) čas do nastopa delovanja in klinično 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 (skupina PP)

	Čas do maksimalnega bloka ** (min)	Čas do ponovnega nastopa T3 ** (min)
Novorojenčki (od 0 do 27 dni) n = 10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n = 9
Dojenčki (od 28 dni do 2 mesecev) n = 11	0,44 (0,19) n = 10	60,71 (16,52) n = 11
Malčki (od 3 do 23 mesecev) n = 30	0,59 (0,27) n = 28	45,46 (12,94) n = 27
Otroci (od 2 do 11 let) n = 34	0,84 (0,29) n = 34	37,58 (11,82)
Mladostniki (od 12 do 17 let) n = 31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n = 30

\* Odmerek rokuronija, danega v 5 sekundah

\*\* Računano od konca dajanja odmerka rokuronija za intubacijo

Geriatrčni bolniki in bolniki z boleznijo jeter in / ali žolčnikov in / ali odpovedjo 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 ali ledvic (približno 20 minut) kot pri bolnikih brez prizadetosti funkcije organov za izločanje pod intravensko anestezijo (približno 13 minut). O kumulativnem učinku (progresivno podaljšanje trajanja delovanja) pri ponovnem vzdrževalnem odmerjanju priporočenih koncentracij ni poročil.

#### Operacije srca in ožilja

Pri bolnikih, pri katerih je načrtovana operacija srca in ožilja, predstavljajo najbolj pogoste spremembe srca in ožilja med nastopom maksimalnega bloka, ki sledi dajanju 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.

#### Antagonisti

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

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Porazdelitev in izločanje

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, (očiten) volumen distribucije pri stanju stabilnega 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 (očiten) 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, (očiten) volumen distribucije pri stanju stabilnega ravnotežja 1,5 ( $\pm$  0,8) l/kg in plazemski očistek 2,1 ( $\pm$  0,8) ml/kg/min.

Rokuronij se izloča z urinom in žolčem. Izločanje z urinom v času 12 do 24 ur znaša blizu 40 %. 9 dni po injekciji radioaktivno označenega odmerka rokuronijevega bromida znaša izločanje radioaktivno označene snovi v povprečju 47 % z urinom in 43 % z blatom. Približno 50 % dane količine se izloči v obliki rokuronijevega bromida.

### Biotransformacija

V plazmi niso bili zaznani nobeni presnovki.

### Pediatrična populacija

Farmakokinetiko rokuronijevega bromida pri pediatričnih bolnikih (n = 146), starih od 0 do 17 let, so ovrednotili s pomočjo populacijske analize združenih skupin farmakokinetičnih podatkov, zbranih v dveh kliničnih preizkušanjih pri anesteziji, doseženi s sevofluranom (za uvajanje anestezije) in izofluranom/dušikovim oksidom (za vzdrževanje anestezije). Ugotovili so, da so vsi farmakokinetični parametri linearno sorazmerni telesni masi, kar so pokazale podobne vrednosti očistka ( $l \cdot hr^{-1} \cdot kg^{-1}$ ). Volumen distribucije ( $l \cdot kg^{-1}$ ) in razpolovni čas izločanja (h) upadata s starostjo bolnika (v letih). Farmakokinetični parametri značilnih pediatričnih bolnikov so povzeti spodaj za vsako starostno skupino:

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

Farmakokinetični parametri	Razpon starosti bolnikov				
	Donošeni novorojenčki (od 0 do 27 dni)	Dojenčki (od 28 dni do 2 mesecev)	Malčki (od 3 do 23 mesecev)	Otroci (od 2 do 11 let)	Mladostniki (od 11 do 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)
Volumen distribucije ( $l/kg$ )	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
$t_{1/2\beta}$ (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

### **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  
Koncentrirana očetna kislina, ledocet (za uravnavanje pH)  
Natrijev klorid  
Natrijev acetat trihidrat

### 6.2 Inkompatibilnosti

Fizična nezdržljivost je dokumentirana za rokuronijev bromid, kadar je dodan raztopinam, ki vsebujejo naslednje učinkovine: amfotericin, amoksisilin, azatioprin, cefazolin, kloksacilin, deksametazon, diazepam, enoksimon, eritromicin, famotidin, furosemid, hidrokortizon natrijev sukcinat, inzulin, intralipid, metoheksital, metilprednizolon, prednizolon natrijev sukcinat, tiopental, trimetoprim in vankomicin. Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### 6.3 Rok uporabnosti

Neodprta ampula/viala: 3 leta

Odprta ampula/viala: Izdelek je treba uporabiti takoj po odprtju.

Po razredčitvi:

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo raztopine 5,0 mg/ml in 0,1 mg/ml (razredčene z raztopino za infundiranje iz 9 mg/ml natrijevega klorida (0,9 %) in 50 mg/ml glukoze (5 %)) je bila dokazana v času 24 ur pri sobni temperaturi in izpostavljenosti naravni svetlobi v steklenem, PE in PVC vsebniku.

Z mikrobiološkega vidika je treba izdelek takoj uporabiti. Če se izdelka ne uporabi takoj, je za shranjevanje med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2°C –8 °C).

Shranjevanje izven hladilnika:

Zdravilo Rokuronijev bromid hameln se lahko shranjuje izven hladilnika pri temperaturi do 30 °C do največ 12 tednov, nato ga je treba zavreči. Zdravila se ne sme ponovno dati v hladilnik, ko je bilo shranjevano izven hladilnika. Čas shranjevanja ne sme preseči roka uporabnosti.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvna steklena ampula (tipa I) z vsebino 5 ml ali 10 ml.

Brezbarvna steklena viala (tipa I) s klorobutilnim zamaškom in aluminijastim pokrovčkom.

Vsebina vial: 2,5 ml, 5 ml ali 10 ml.

Velikosti pakiranja:

Pakiranje 5 in 10 vial po 2,5 ml.

Pakiranje 5, 10 in 12 ampul/vial po 5 ml.

Pakiranje 5, 10 in 12 vial po 10 ml.

Pakiranje 5 in 10 ampul 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 hameln združljivo z: raztopino za infundiranje iz 9 mg/ml natrijevega klorida (0,9 %) in 50 mg/ml glukoze (5 %).

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 raztopino za infundiranje iz 9 mg/ml natrijevega klorida (0,9 %)).

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

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

hameln pharma gmbh  
Inselstraße 1  
31787 Hameln, Nemčija

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

H/17/02367/001-013

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 11.08.2017

Datum zadnjega podaljšanja: 21.04.2022

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

29. 11. 2023