

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Rokuronijev bromid Mylan 10 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 10 mg rokuronijevega bromida. Ena viala s 5 ml vsebuje 50 mg rokuronijevega bromida.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena viala vsebuje 8,18 mg (0,35 mmol) natrija (v obliki natrijevega klorida in natrijevega acetata trihidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Bistra brezbarvna do rumena ali oranžna raztopina.

pH raztopine: 3,8 do 4,2

Osmolalnost: med 250 in 320 mOsmol/kg

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rokuronijev bromid Mylan 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 rokuronijev bromid indiciran tudi za olajšanje trahealne intubacije med hitrim uvajanjem v anestezijo in kot dodatek za olajšanje intubacije in umetnega predihavanja na oddelku za intenzivno nego (OIN).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Kot pri drugih mišičnih relaksantih lahko zdravilo Rokuronijev bromid Mylan daje samo izkušen zdravnik, ki pozna način delovanja in uporabo teh zdravil, ali pa se daje pod njegovim nadzorom.

Odmerjanje

Kot pri drugih mišičnih relaksantih je treba odmerek zdravila Rokuronijev bromid Mylan 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 oceno živčno-mišičnega bloka in njegovega popuščanja je priporočljiva uporaba ustrezne tehnike za spremljanje mišične relaksacije.

Inhalacijski anestetiki okrepijo učinke mišične relaksacije rokuronijevega bromida. Ta okrepitev bo postala klinično pomembna samo med anestezijo, ko inhalacijski anestetiki dosežejo tkivne koncentracije, potrebne za medsebojno delovanje. Posledično je treba v primeru operacij pod inhalacijsko anestezijo, ki trajajo več kot 1 uro, uporabiti manjše vzdrževalne odmerke

rokuronijevega bromida v manj pogostih intervalih ali pa je treba zmanjšati hitrost infuzije (glejte poglavje 4.5).

Pri odraslih bolnikih lahko naslednja priporočila za odmerjanje služijo kot splošne smernice pri trahealni intubaciji in mišični relaksaciji pri kratkotrajnih ali dolgotrajnih kirurških posegih ter za uporabo na oddelku za intenzivno nego.

Kirurški posegi

Trahealna intubacija:

Standardni odmerek za intubacijo med rutinsko anestezijo je 0,6 mg/kg rokuronijevega bromida, kar povzroči zadostne pogoje za intubacijo v 60 sekundah pri skoraj vseh bolnikih. Za olajšanje pogojev trahealne intubacije med hitrim uvajanjem v anestezijo se priporoča odmerek 1,0 mg/kg rokuronijevega bromida, po katerem se zadostni pogoji za intubacijo tudi vzpostavijo v 60 sekundah pri skoraj vseh bolnikih. Če je odmerek 0,6 mg/kg rokuronijevega bromida uporabljen za hitro uvajanje v anestezijo, je priporočljivo bolnika intubirati 90 sekund po dajanju rokuronijevega bromida.

Carski rez:

Odmerjanje 0,6 mg/kg rokuronijevega bromida ne vpliva na Apgarjevo oceno, mišični tonus zarodka ali kardiorespiratorno adaptacijo. V vzorcih krvi iz popkovnice se je pokazalo, da samo omejene količine rokuronijevega bromida prehajajo placentno, kar ne vodi do kliničnih neželenih reakcij pri novorojenčku.

Odmerjanje 1,0 mg/kg so preiskovali med hitrim uvajanjem v anestezijo, vendar ne pri bolnicah s carskim rezom.

Večja odmerjanja:

Če obstaja razlog za večje odmerjanje, so dajali začetna odmerjanja do 2 mg/kg rokuronijevega bromida brez opaženih neželenih srčnožilnih reakcij. Uporaba večjih odmerkov skrajša čas do začetka delovanja in podaljša trajanje učinka (glejte poglavje 5.1).

Vzdrževalno odmerjanje:

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

Neprekinjeno infundiranje:

Kadar dajemo zdravilo Rokuronijev bromid Mylan z neprekinjeno infuzijo, je priporočljivo dati začetni odmerek 0,6 mg/kg rokuronijevega bromida in nadaljevati z dajanjem v infuziji, 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 v intravenski anesteziji je za vzdrževanje takšnega nivoja mišične relaksacije potrebna hitrost infuzije od 0,3 - 0,6 mg/kg/h. Pri inhalacijski anesteziji hitrost infuzije znaša od 0,3 - 0,4 mg/kg/h.

Priporočljivo je neprekinjeno merjenje stopnje mišične relaksacije, saj so zahteve glede hitrosti infundiranja različne od bolnika do bolnika, kot tudi od uporabljene anestetične metode.

Pediatrična populacija:

Pri novorojenčkih (0 - 27 dni), dojenčkih (28 dni do ≤ 3 mesece), malčkah (> 3 mesece do ≤ 2 leti), otrocih (2 - 11 let) in mladostnikih (12 do ≤ 17 let) sta priporočeni odmerek za intubacijo ob rutinski anesteziji ter vzdrževalni odmerek podobna kot pri odraslih.

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

Za neprekinjeno infundiranje 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 in te je potem treba prilagajati tako, da je ohranjena maksimalna 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 uvajanje v anestezijo pri pediatričnih bolnikih so omejene. Uporaba rokuronijevega bromida se zato ne priporoča za olajšanje pogojev za trahealno intubacijo med hitrim uvajanjem v anestezijo pri pediatričnih bolnikih.

Starejši in bolniki z boleznimi jeter in/ali žolčnika in žolčevodov ter/ali okvaro ledvic:

Standardni odmerek za intubacijo pri starejših in bolnikih z boleznijo jeter in/ali boleznimi žolčnika in žolčevodov ter/ali okvaro ledvic med rutinskim uvajanjem v anestezijo je 0,6 mg/kg rokuronijevega bromida. Pri bolnikih, za katere je predvideno podaljšano trajanje učinka, je treba razmisliti o odmerku 0,6 mg/kg rokuronijevega bromida za hitro uvajanje v anestezijo. Ne glede na uporabljeno tehniko anestezije je za te bolnike priporočen vzdrževalni odmerek 0,075 – 0,1 mg/kg rokuronijevega bromida, priporočena hitrost infundiranja pa je 0,3 – 0,4 mg/kg/h (glejte tudi "Neprekinjeno infundiranje" in poglavje 4.4.).

Bolniki s preveliko telesno maso in debeli bolniki:

Kadar ga uporabljamo pri bolnikih s preveliko telesno maso ali pri debelih bolnikih (opredeljeno kot bolniki s telesno maso 30 % ali več nad idealno telesno maso) morajo biti odmerki zmanjšani, z upoštevanjem idealne telesne mase.

Postopki intenzivne nege

Trahealna intubacija

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

Vzdrževalno odmerjanje

Priporočljiva je uporaba začetnega odmerka 0,6 mg/kg rokuronijevega bromida, ki mu sledi neprekinjeno infundiranje, kakor hitro se maksimalna moč kontrakcije mišice povrne na 10 % ali ob pojavu 1 do 2 odzivov na niz štirih stimulacij. Odmerek mora biti vedno titriran tako, da učinkuje na posameznega bolnika. Priporočena začetna hitrost infundiranja za vzdrževanje 80 – 90 % mišične relaksacije (1 do 2 odziva na niz štirih stimulacij) pri odraslih bolnikih v prvi uri dajanja znaša od 0,3 – 0,6 mg/kg/h in jo je v naslednjih 6 – 12 urah potrebno zmanjšati, glede na individualni odziv.

Po tem ostajajo potrebe po individualnih odmerkih relativno konstantne.

V kontrolnih kliničnih raziskavah so bile med bolniki ugotovljene velike razlike v hitrosti infundiranja na uro. Srednje vrednosti hitrosti infundiranja na uro so variirale med 0,2 in 0,5 mg/kg/h, odvisno od narave in obsega odpovedi organa(ov), sočasnega zdravljenja in bolnikovih individualnih značilnosti. Za optimalno kontrolo posameznih bolnikov je zelo priporočljivo merjenje stopnje mišične relaksacije. Raziskano je dajanje do 7 dni.

Posebne skupine bolnikov

Dajanje rokuronijevega bromida ni priporočljivo za olajšanje umetnega predihavanja pri pediatričnih bolnikih in starejših na intenzivni negi zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti.

Način uporabe

Intravenska uporaba

Rokuronijev bromid se uporablja intravensko (i.v.) v obliki bolusne injekcije ali pa kot neprekinjeno infundiranje (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na rokuronij ali bromidni ion ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ker zdravilo Rokuronijev bromid Mylan 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 hitrega uvajanja v anestezijo. V primeru težav z intubacijo, ki vodijo do klinične potrebe po takojšnji odpravi mišične relaksacije, dosežene z rokuronijevim bromidom, premislite, ali bi bila primerna uporaba sugamadeksa.

Kot pri drugih mišičnih relaksantih so tudi pri zdravilu Rokuronijev bromid Mylan poročali o rezidualni relaksaciji. Da bi preprečili zaplete, ki nastanejo kot posledica rezidualne relaksacije, priporočamo, da ekstubirate bolnika šele, ko mišična relaksacija pri bolniku dovolj popusti. Pri starejših (65 let ali več) lahko obstaja povečano tveganje za pojav rezidualne mišične relaksacije. Upoštevati morate tudi druge dejavnike, ki bi lahko povzročili rezidualno relaksacijo po odstranitvi tubusa v kooperativnem obdobju (na primer medsebojno delovanje z zdravili ali stanje bolnika). Če se že ne uporablja v okviru standardne klinične prakse, premislite o uporabi zdravila za izničenje učinka mišičnega relaksanta (kot so sugamadeks ali zaviralci acetilholinesteraze), še posebej v tistih primerih, ko je verjetnost za rezidualno relaksacijo večja.

Po uporabi mišičnih relaksantov lahko nastopijo anafilaktične reakcije. Vedno morate uvesti previdnostne ukrepe za zdravljenje tovrstnih reakcij. Izjemna previdnost je potrebna v primeru anafilaktičnih reakcij na mišične relaksante v preteklosti, saj so poročali o navzkrižnih alergijskih reakcijah med mišičnimi relaksanti. Ker je za mišične relaksante znano, da povzročajo sproščanje histamina, tako lokalno na mestu injiciranja kot tudi sistemsko, je treba biti pozoren na možen pojav srbenja ali eritema na mestu injiciranja in/ali na sistemske histaminoidne (anafilaktoidne) reakcije, kadar se uporablja ta zdravilo. V kliničnih študijah so opazili le rahlo povečanje srednjih ravni histamina v plazmi po hitrem vnosu bolusnega odmerka 0,3 – 0,9 mg/kg rokuronijevega bromida.

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 bi učinkovali na posamezne bolnike. To mora biti narejeno pod nadzorom izkušenih kliničnih zdravnikov, ki so seznanjeni z njihovim delovanjem, kakor tudi z ustreznimi tehnikami nadzora mišične relaksacije.

Po dolgotrajni sočasni uporabi nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov in kortikosteroidov so na intenzivni negi pogosto poročali o miopatiji. Trajanje uporabe mišičnih relaksantov mora torej biti pri bolnikih, ki prejemajo mišične relaksante in kortikosteroide, čim krajše.

Če se za intubacijo uporablja suksametonij, je priporočljivo, da se rokuronijev bromid uporabi le, če si je bolnik opomogel od mišične relaksacije, povzročene s suksametonijem.

Ker se rokuronijev bromid vedno uporablja z drugimi zdravili in zaradi tveganja za maligno hipertermijo med anestezijo, celo v odsotnosti znanih sprožilnih dejavnikov, morajo biti zdravniki pozorni na zgodnje simptome, da potrdijo diagnozo in zdravljenje maligne hipertermije pred anestezijo. Študije na živalih kažejo, da rokuronijev bromid ni sprožilni dejavnik za maligno hipertermijo. V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o redkih primerih maligne hipertermije z rokuronijevim bromidom, vendar vzročna povezava ni bila dokazana.

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

Bolezni jeter in/ali bolezni žolčnika in žolčnih izvodil ter okvara 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 žolčnika in žolčnih izvodil ter/ali okvaro ledvic. Pri teh skupinah bolnikov je bilo pri odmerku 0,6 mg/kg rokuronijevega bromida opaženo podaljšano delovanje.

Podaljšan cirkulacijski čas

Stanja, povezana s podaljšanim cirkulacijskim časom, kot so srčnožilne bolezni, starost in prisotnost edemov, katerih rezultat je povečan obseg porazdelitve, lahko prispevajo k počasnejšemu nastopu delovanja. Tudi trajanje delovanja je lahko podaljšano zaradi zmanjšanega plazemskega očistka.

Živčnomišične bolezni

Kot druge mišične relaksante je tudi rokuronijev bromid potrebno uporabljati izjemno previdno pri bolnikih z živčnomišično boleznijo ali po poliomielitisu, saj se v teh primerih odziv na mišične relaksante lahko pomembno spremeni. Obseg in smer te spremembe lahko se zelo razlikujeta. 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 rokuronijevem bromidu izkazuje podaljšano trajanje delovanja in podaljšano spontano okrevanje debelih bolnikov, kadar so dani odmerki preračunani na dejansko telesno maso.

Opekline

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

Zdravljenje z magnezijevimi solmi zaradi preeklampsije

Ker magnezijeve soli povečajo mišično relaksacijo, je lahko okrevanje po mišični relaksaciji po vnosu mišičnih relaksantov zakasnjeno ali nezadostno pri bolnicah, ki se zdravijo z magnezijevimi solmi zaradi preeklampsije. Odmerjanje rokuronijevega bromida pri teh bolnicah mora biti zmanjšano in titrirano glede na prejet mišični odziv.

Stanja, ki lahko povečajo učinek zdravila Rokuronijev bromid Mylan

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

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

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 mišičnih relaksantov.

Povečan učinek

- Halogenirani hlapni anestetiki okrepijo zavoro živčnomišičnega prenosarokuronijevega 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 z uporabo suksametonija (glejte poglavje 4.4).
- Dolgotrajna uporaba kortikosteroidov in rokuronija na oddelku za intenzivno nego lahko povzroči podaljšano trajanje mišične relaksacije ali miopatijo (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Druga zdravila:

- Antibiotiki: aminoglikozidi in polipeptidni antibiotiki, linkozamidi in acilamino-penicilinski antibiotiki.
- Diuretiki, kinidin in njegov izomer kinin, magnezijeve soli, kalcijevi antagonisti, litijeve soli, lokalni anestetiki (lidokain i.v., bupivakain epiduralno) in akutna uporaba fenitoina ali antagonistov adrenergičnih receptorjev β .

Po postoperativni uporabi aminoglikozidnih, linkozamidnih, polipeptidnih in acilaminopenicilinskih antibiotikov, kinidina, kinina in magnezijevih soli so poročali o povrnitvi mišične relaksacije (glejte poglavje 4.4).

Zmanjšan učinek

- Predhodno dolgotrajno zdravljenje s kortikosteroidi, fenitoinom ali karbamazepinom.
- Zaviralci proteaze (gabeksat, ulinastatin).

Spremenljiv učinek

- Uporaba drugih nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov v kombinaciji z rokuronijevim bromidom lahko povzroči zmanjšanje ali okrepitev mišične relaksacije, odvisno od vrstnega reda uporabe in uporabljenega mišičnega relaksanta.
- Kadar ga dajemo po rokuronijevem bromidu lahko suksametonij poveča ali zmanjša mišično relaksacijo, ki jo povzroča rokuronijev bromid.

Učinek rokuronija na druga zdravila

Če se uporablja sočasno z lidokainom, lahko rokuronijev bromid povzroči hitrejši začetek delovanja lidokaina.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene samo pri odraslih. Zgoraj omenjene interakcije za odrasle in posebna opozorila in previdnostne ukrepe za ta zdravila (glejte poglavje 4.4) je treba upoštevati tudi pri pediatrični populaciji.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi rokuronijevega bromida pri nosečnicah ni na voljo kliničnih podatkov. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih neželenih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, rojstvo ali razvoj po rojstvu (glejte poglavje 5.3). Kot previdnostni ukrep se je bolje izogibati uporabi rokuronijevega bromida med nosečnostjo.

Carski rez

Rokuronijev bromid se lahko uporablja za hitro uvajanje v anestezijo pri bolnicah s carskim rezom, vendar pod pogojem, da ni pričakovati nobenih težav z intubacijo in da je dan zadosten odmerek anestetika ali pa je bil za intubacijo uporabljen suksametonij. Dokazano je, da se odmerjanje 0,6 mg/kg rokuronijevega bromida lahko varno uporablja pri carskem rezu.

Rokuronijev bromid ne vpliva na oceno po Apgarju, mišični tonus fetusa, niti na kardiorespiratorno adaptacijo. V vzorcih krvi iz popkovnice se je pokazalo, da samo omejene količine rokuronijevega bromida prehajajo placento, kar ne vodi do kliničnih neželenih reakcij 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: Ker magnezijeve soli povečajo mišično relaksacijo, je lahko okrevanje po mišični relaksaciji po vnosu mišičnih relaksantov zakasnjeno ali nezadostno pri bolnicah, ki se zdravijo z magnezijevimi solmi zaradi preeklampsije. Odmerjanje rokuronijevega bromida pri teh bolnicah mora torej biti zmanjšano in titrirano glede na prejet mišični odziv.

Dojenje

Ni znano, ali se rokuronijev bromid/presnovki izločajo v materino mleko. Druga zdravila tega razreda kažejo majhno izločanje v materino mleko in majhno resorpcijo dojenega otroka. Razpoložljivi podatki pri podganah so pokazali izločanje nepomembne količine rokuronijevega bromida v mleko. Rokuronijev bromid se lahko da doječim ženskam samo v primeru, da lečeči zdravnik odloči, da koristi pretehtajo morebitna tveganja. Priporočljivo je, da se ne doji po prejetju enkratnega odmerka v obdobju petih razpolovnih časov izločanja rokuronija, kar je približno 6 ur.

Plodnost

Ni podatkov o učinkih rokuronijevega bromida na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ker se rokuronijev bromid uporablja kot dodatek pri splošni anesteziji, je treba pri ambulantnih bolnikih po splošni anesteziji upoštevati splošne previdnostne ukrepe.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Organski sistemi po MedDRA	Izrazi po MedDRA ¹		
	Občasni/redki ² (≥1/1.000 do <1/100 / ≥1/10.000 do <1/1.000)	Zelo redki ² (<1/10 000)	Neznana (ni mogoče izračunati iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost anafilaktična reakcija anafilaktoidna reakcija anafilaktični šok anafilaktoidni šok	
Bolezni živčevja		ohlapna paraliza	
Srčne bolezni	tahikardija		Kounisov sindrom
Žilne bolezni	hipotenzija	kolaps krvnega obtoka in šok zardevanje	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		bronhospazem	apneja dihalna stiska

Bolezni kože in podkožja		angionevrotični edem urtikarija kožni izpuščaj eritematozni izpuščaj	
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 bolečina na mestu injiciranja reakcija na mestu injiciranja	edem obraza	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	podaljšana mišična relaksacija zapoznelo zbujanje iz anestezije	zapleti v dihalnih poteh 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 dve namesto v pet kategorij.

³ Po dolgotrajni uporabi na oddelku za intenzivno nego.

Opis izbranih neželenih učinkov

Anafilaktične reakcije

Poročali so o hudih anafilaktičnih reakcijah na mišične relaksante, vključno z rokuronijevim bromidom, vendar so te zelo redke. Anafilaktične/anafilaktoidne reakcije vključujejo simptome, kot 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 je treba nanje vedno računati in uvesti potrebne previdnostne ukrepe (glejte poglavje 4.4).

Sproščanje histamina in histaminoidne reakcije

Ker je znano, da lahko mišični relaksanti spodbudijo sproščanje histamina, tako lokalno na mestu injiciranja kot sistemsko, je pomembno, da ste ob uporabi teh zdravil vedno pozorni na pojav srbenja in eritema na mestu injiciranja in/ali sistemskih histaminoidnih (anafilaktoidnih) reakcij (glejte tudi poglavje "Anafilaktične reakcije" zgoraj).

V kliničnih študijah je bilo opaženo samo rahlo povečanje srednje vrednosti plazemskega histamina po hitrem bolusnem vnosu 0,3 - 0,9 mg/kg rokuronijevega bromida.

Podaljšana mišična relaksacija

Najpogostejši neželeni učinek 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 relaksacije, ki povzroči dihalno stisko ali zastoj dihanja.

Miopatija

Poročali so o miopatiji po uporabi različnih mišičnih relaksantov v kombinaciji s kortikosteroidi na oddelku za intenzivno nego (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).

Lokalne reakcije na mestu injiciranja

Med hitrim uvajanjem v anestezijo so poročali o bolečini po injekciji, 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 uvajanje v anestezijo uporabljen propofol in manj kot 0,5 % bolnikov, pri katerih sta bila za hitro uvajanje v anestezijo uporabljena fentanil in tiopental.

Pediatrična populacija

Metaanaliza 11 kliničnih študij pri pediatričnih bolnikih (n = 704) z rokuronijevim bromidom (v odmerku do 1 mg/kg) je pokazala tahikardijo kot neželeni učinek, ki se pojavlja s pogostnostjo 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 mišične relaksacije mora bolnik še naprej prejemati 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 zaviralec acetilholinesteraze ne uspe zavreti živčnomišičnih učinkov rokuronijevega bromida, je potrebno nadaljevati z umetnim predihavanjem, dokler se ne vzpostavi spontano dihanje. Ponovljeni odmerki zaviralca acetilholinesteraze bi bili lahko nevarni.

Pri raziskavah na živalih se je huda depresija srčnožilnega delovanja, ki končno privede do srčne odpovedi, pojavila šele po dajanju kumulativnega odmerka 750 x ED₉₀ (135 mg/kg).

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Mišični relaksanti s perifernim delovanjem, Druge kvarterne amonijeve spojine

ATC oznaka: M03AC09

Mehanizem delovanja

Rokuronijev bromid je nedepolarizirajoči mišični relaksant s hitrim učinkom, takojšnjim delovanjem, 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.

Farmakodinamične lastnosti

ED₉₀(odmerek, ki je potreben, da 90 % zavrne odziv trzanja palca na stimulacijo ulnarnega živca) med intravensko anestezijo je približno 0,3 mg/kg. ED₉₅ pri novorojenčkih in dojenčkih je manjši kot pri odraslih in otrocih (0,25, 0,35 oziroma 0,40 mg/kg).

Klinično trajanje delovanja (trajanje od trenutka vnosa do povrnitve moči mišične kontrakcije na 25 % kontrolne vrednosti) pri odmerjanju 0,6 mg/kg rokuronijevega bromida je 30 – 40 minut. Celotno trajanje delovanja (čas do spontane povrnitve moči mišične kontrakcije na 90 % kontrolne vrednosti) je 50 minut. Srednji čas spontane povrnitve moči mišične kontrakcije na 25 % - 75 % kontrolne vrednosti po bolusnem odmerku 0,6 mg/kg rokuronijevega bromida je 14 minut. Pri manjših odmerkih 0,3 – 0,45 mg/kg rokuronijevega bromida (1 – 1,5 x ED₉₀), je začetek delovanja počasnejši in tudi trajanje delovanja je krajše. Pri večjih odmerkih 2 mg/kg je trajanje delovanja 110 minut.

Klinična učinkovitost in varnost

Intubacija med rutinsko anestezijo

V 60 sekundah po intravenskem vnosu odmerka 0,6 mg/kg rokuronijevega bromida (2 x ED₉₀ pri uravnoveženi anesteziji) je mogoče doseči zadostne pogoje za intubacijo pri skoraj vseh bolnikih. Pri 80 % od teh bolnikov so bili pogoji za intubacijo ocenjeni kot odlični. Splošna mišična paraliza, ki ustreza kateri koli vrsti postopka, nastopi po 2 minutah. Po dajanju 0,45 mg/kg rokuronijevega bromida so sprejemljivi pogoji za intubacijo doseženi v 90 sekundah.

Hitro uvajanje v anestezijo

Za hitro uvajanje v anestezijo se ob anesteziji s propofolom ali fentanil/tiopentalom dosežejo primerni pogoji za intubacijo v 60 sekundah pri 93 % oziroma pri 96 % bolnikov po odmerku 1,0 mg/kg rokuronijevega bromida. 70 % od teh je ocenjenih kot odličnih. Klinično trajanje s tem odmerkom se približuje 1 uri in v tem času lahko živčno-mišični blok varno popusti. Po odmerku 0,6 mg/kg rokuronijevega bromida so primerni pogoji za intubacijo doseženi v 60 sekundah pri 81 % in pri 75 % bolnikov, anesteziranih s propofolom ali fentanil/tiopentalom za hitro uvajanje v anestezijo.

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 srednji čas do začetka delovanja pri novorojenčkih in mladostnikih (1 min) nekoliko daljši kot pri dojenčkih, malčkih in otrocih (0,4, 0,6 oz. 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 in dojenčkih (56,7 in 60,7 minut) v primerjavi z malčki, otroci in mladostniki (45,4, 37,6 oz. 42,9 minut).

Srednji (SD) čas do začetka delovanja in klinično trajanje 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*

	Cas do največjega delovanja** (min)	Cas do ponovnega nastopa T3** (min)
novorojenčki (0 – 27 dni) n = 10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n = 9
dojenčki (28 dni-≤3 mesece) n = 11	0,44 (0,19) n = 10	60,71 (16,52) n = 11
malčki (>3 mesece – 23 mesecev) n = 30	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 (11 – 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

Starejši bolniki in bolniki z boleznimi jeter in/ali žolčevodov in/ali insuficienco ledvic

Trajanje delovanja vzdrževalnih odmerkov 0,15 mg/kg rokuronijevega bromida 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 delovanja organov za izločanje pod intravensko anestezijo (približno 13 minut) (glejte poglavje 4.2). Kumulativni učinek (progresivno podaljšanje trajanja delovanja) pri ponavljajočih vzdrževalnih odmerkih priporočenih koncentracij ni bil opažen.

Intenzivna nega

Po podaljšanem neprekinjenem infundiranju na intenzivni negi je čas do povrnitve niza štirih razmerij do 0,7 odvisen od globine mišične relaksacije ob koncu infuzije. Po neprekinjenem infundiranju 20 ur ali več je bila mediana (območje) časa med povrnitvijo T2 do niza štirih stimulacij in povrnitvijo niza štirih razmerij do 0,7 približno 1,5 (1 – 5) ur pri bolnikih brez odpovedi več organov in 4 (1 – 25) ur pri bolnikih z odpovedjo več organov.

Operacije srca in ožilja

Pri bolnikih, ki so razporejeni za operacijo srca in ožilja, predstavljajo najbolj pogoste spremembe srca in ožilja med nastopom maksimalne blokade, ki sledijo odmerku 0,6 – 0,9 mg/kg rokuronijevega bromida, rahlo in klinično nepomembno povečanje srčne frekvenca do 9 % ter povečanje srednjega arterijskega krvnega tlaka do 16 % kontrolnih vrednosti.

Antagonizem učinka mišične relaksacije

Delovanje rokuronija lahko izničimo bodisi s sugamadexom ali pa z zaviralci acetilholinesteraze, kot so neostigmin, piridostigmin ali edrofonij. Sugamadex lahko uporabljamo za rutinsko odpravo zavore (pri vrednosti 1-2 po tetanični stimulaciji (PCT), do ponovnega pojava T₂) ali pa za takojšnjo odpravo zavore (3 min po dajanju rokuronijevega bromida).

Zaviralce acetilholinesteraze pa lahko damo pri ponovnem pojavu T₂ ali pri prvih kliničnih znakih okrevanja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija, porazdelitev in izločanje

Po intravenskem dajanju enega samega bolusnega odmerka raztopine za injiciranje rokuronijevega bromida teče čas plazemske koncentracije v treh eksponentnih fazah. Pri normalnih odraslih je srednji

(95 % IZ) razpolovni čas izločanja 73 (66 - 80) minut, (očiten) volumen porazdelitve pri stanju dinamičnega ravnotežja je 203 (193 – 214) ml/kg, plazemski očistek pa je 3,7 (3,5 – 3,9) ml/kg/min.

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

Biotransformacija

V plazmi niso zaznali presnovkov.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko rokuronijevega bromida pri pediatrični populaciji (n = 146), stari 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) oziroma 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). Volumen porazdelitve (l/kg) in razpolovni čas 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 uvajanjem v anestezijo s sevofluranom in dušikovim oksidom ter vzdrževanjem anestezije z izofluranom/dušikovim oksidom

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 (11-17 let)
Očistek (l/kg/h) (ml/kg/s)	0,31 (0,07) 0,09	0,30 (0,08) 0,08	0,33 (0,10) 0,09	0,35 (0,09) 0,10	0,29 (0,14) 0,08
Volumen porazdelitve (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)

Starejši bolniki in bolniki z boleznimi jeter in/ali žolčnika in žolčnih izvodil in/ali okvaro ledvic

V kontroliranih študijah je bil plazemski očistek pri starostnikih in pri bolnikih z motnjami delovanja ledvic zmanjšan, kar je doseglo mejo statistične pomembnosti v večini študij.. Pri bolnikih z okvaro jeter je bil srednji razpolovni čas izločanja podaljšan za 30 minut, medtem ko je bil srednji plazemski očistek zmanjšan za 1 ml/kg/min (glejte tudi poglavje 4.2).

Intenzivna nega

Kadar se daje kot neprekinjeno infundiranje za olajšanje umetnega predihavanja v trajanju 20 ur ali več, se srednji razpolovni čas izločanja in srednji (očiten) volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja povečata. V kontrolnih kliničnih raziskavah so bile opažene velike razlike med bolniki, povezane z naravo in obsegom (večkratnih) odpovedi organov ter individualnimi lastnostmi bolnikov. Pri bolnikih z večorgansko odpovedjo so bili opaženi srednji (\pm SD) razpolovni čas izločanja 21,5 (\pm 3,3) ur, (očiten) volumen distribucije v stanju dinamičnega ravnovesja 1,5 (\pm 0,8) l/kg in plazemski očistek 2,1 (\pm 0,8) ml/kg/min.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Učinke v predkliničnih študijah so opazili samo pri izpostavljenostih, ki so močno presegale največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Ne obstaja noben živalski model, ki bi posnemal običajno izjemno zapleteno klinično stanje bolnikov na oddelku za intenzivno nego. Torej varnost rokuronijevega bromida, kadar se uporablja za olajšanje umetnega predihavanja na oddelku za intenzivno nego, v glavnem temelji na rezultatih, ki so bili pridobljeni v kliničnih študijah.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev acetat trihidrat
koncentrirana očetna kislina, ledocet (za uravnavanje pH)
natrijev klorid
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Fizična nezdružljivost je dokumentirana za rokuronijev bromid, kadar je dodan 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.

Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala: 2 leti

Po redčenju:

Kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo so dokazali za 72 ur pri 30 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba razredčeno zdravilo uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik/dajalec in praviloma ne sme biti daljši kot 24 ur pri 2 do 8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v kontroliranih in validirano aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pred odprtjem: Shranjujte v hladilniku (2 – 8 °C).

Shranjevanje izven hladilnika:

Zdravilo Rokuronijev bromid Mylan raztopina za injiciranje se lahko shranjuje tudi izven hladilnika pri temperaturi do 30 °C največ 12 tednov, po katerih ga je treba zavreči. Zdravila se ne sme dati nazaj v hladilnik, ko se ga enkrat shranjuje izven njega. Čas shranjevanja ne sme preseči roka uporabnosti.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorna steklena viala (tip I) z zamaškom (bromobutilna guma) in rumeno odstranljivo (flip-off) aluminijasto zaporko.

Velikost pakiranja: 10 x 5 ml

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo.

Neporabljeno raztopino je treba zavreči.

Raztopino je treba pred uporabo vizualno pregledati. Uporabi se lahko samo bistro raztopino brez prisotnih delcev.

Za raztopino rokuronijevega bromida za injiciranje se je pokazalo, da je v koncentracijah 0,5 mg/ml in 2 mg/ml kompatibilna z: natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %), glukozo 50 mg/ml (5 %), glukozo 50 mg/ml (5 %) in natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %), vodo za injekcije, raztopino Ringerjevega laktata in Haemacelom.

Če se raztopina rokuronijevega bromida za injiciranje daje v isti infuzijski liniji z drugimi zdravili, je pomembno, da je infuzijska linija zadosti splaknjena (npr. z raztopino za injiciranje natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) med dajanjem raztopine rokuronijevega bromida za injiciranje in zdravil, za katere je bila dokazana nekompatibilnost z rokuronijevimi bromidom, ali za katera kompatibilnost z rokuronijevim bromidom ni bila potrjena.

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

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15, DUBLIN,
Irska

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

H/18/02513/001

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve: 03.12.2018

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 11. 2021