

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rokuronijev bromid B. Braun 10 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Ena ampula s 5 ml vsebuje 50 mg rokuronijevega bromida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

bistra, brezbarvna do blede rjavkasto-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 indukcijo z zaporedjem rutinskih postopkov in za relaksacijo skeletnih mišic med operacijo.

Pri odraslih je rokuronijev bromid indiciran tudi za olajšanje trahealne intubacije med indukcijo s hitrim zaporedjem postopkov in kot dodatek za kratkoročno uporabo na oddelku za intenzivno nego (OIN) za olajšanje intubacije in mehanske ventilacije.

Glejte tudi poglavji 4.2 in 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Kot pri drugih zaviralcih živčno-mišičnega prenosa (imenovani tudi živčno-mišični relaksanti ali blokatorji) 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 mehanske ventilacije, možno interakcijo z drugimi zdravili, ki se uporabljajo sočasno, kakor tudi stanje bolnika. Za oceno zavore živčno-mišičnega prenosa in popuščanja je priporočljiva uporaba ustrezne tehnike živčno-mišičnega spremljanja.

Kirurški posegi

Inhalacijski anestetiki okrepijo učinke zavore živčno-mišičnega prenosa rokuronijevega bromida. Ta okrepitev postane klinično pomembna med anestezijo, ko hlapljive učinkovine dosežejo določeno tkivno koncentracijo. Zaradi tega je med dolgo trajajočimi posegi (daljšimi od 1 ure) pod inhalacijsko anestezijo potrebna prilagoditev z dajanjem manjših vzdrževalnih odmerkov v manj pogostih intervalih ali z uporabo manjših hitrosti infundiranja rokuronijevega bromida.

Odrasli

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

To zdravilo je samo za enkratno uporabo.

Trahealna intubacija

Standardni odmerek za intubacijo med rutinsko anestezijo je 0,6 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase, s čimer se doseže ustrezne pogoje 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 indukcijo anestezije s hitrim zaporedjem postopkov, kar omogoča vzpostavitev ustreznih pogojev za intubacijo v 60 sekundah pri skoraj vseh bolnikih. Če se za indukcijo anestezije s hitrim zaporedjem postopkov uporabi odmerek 0,6 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase, je priporočljivo bolnika intubirati 90 sekund po dajanju 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 mišične kontrakcije povrne na 25 % kontrolne vrednosti ali kadar so prisotni 2 do 3 odzivi na niz štirih stimulacij (train-of-four stimulation).

Neprekinjena infuzija

Kadar se rokuronijev bromid daje 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 zavora živčno-mišičnega prenosa popuščati. Hitrost infundiranja je treba prilagajati tako, da bo ohranjen odziv mišične kontrakcije na 10 % kontrolne vrednosti ali da se vzdržujeta 1 do 2 odziva na niz štirih stimulacij.

Pri odraslih v intravenski anesteziji je za vzdrževanje takšnih stopenj zavore živčno-mišičnega prenosa potrebna hitrost infundiranja od 0,3 do 0,6 mg/kg/h. Pri inhalacijski anesteziji je hitrost infundiranja od 0,3 do 0,4 mg/kg/h.

Neprekinjeno spremljanje zavore živčno-mišičnega prenosa je bistvenega pomena, saj se zahteve glede hitrosti infundiranja razlikujejo glede na posameznega bolnika ter uporabljene anestetične metode.

Odmerjanje pri nosečnicah

Pri bolnicah, pri katerih bo narejen carski rez, je priporočljiva samo uporaba odmerka 0,6 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase, saj odmerka 1,0 mg/kg pri tej skupini bolnic niso proučili. Prekinitev zavore živčno-mišičnega prenosa, ki je bila sprožena z živčno-mišičnimi relaksanti, je lahko onemogočena ali nezadovoljiva pri bolnicah, ki zaradi nosečnosti toksemije dobivajo magnezijeve soli, saj magnezijeve soli okrepijo zavoro živčno-mišičnega prenosa. Zato je treba pri teh bolnicah zmanjšati odmerjanje rokuronija in ga titrirati do mišične kontrakcije.

Pediatrična populacija

Pri novorojenčkih (od 0 do 27 dni), dojenčkih (od 28 dni do 2 meseca), malčkih (od 3 mesecev do 23 mesecev), otrocih (od 2 do 11 let) in mladostnikih (od 12 do ≤ 17 let) sta priporočeni odmerek za intubacijo med rutinsko anestezijo in vzdrževalni odmerek podobna kot pri odraslih.

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

Za neprekinjeno infuzijo pri pediatričnih bolnikih so hitrosti infundiranja, razen pri otrocih, enake kot pri odraslih. Pri otrocih so lahko potrebne večje hitrosti infundiranja.

Zato so pri otrocih priporočene enake začetne hitrosti infundiranja kot pri odraslih, potem pa jih je treba prilagajati tako, da bo ohranjen odziv mišične kontrakcije na 10 % kontrolne vrednosti ali da se vzdržujeta 1 do 2 odziva na niz štirih stimulacij med posegom.

Izkušnje z rokuronijevim bromidom za indukcijo s hitrim zaporedjem postopkov pri pediatričnih bolnikih je malo. Zato se uporaba rokuronijevega bromida ne priporoča za olajšanje pogojev trahealne intubacije med indukcijo s hitrim zaporedjem postopkov pri pediatričnih bolnikih.

Odmerjanje pri starejših bolnikih in bolnikih z boleznimi jeter oz. žolčnega trakta in/ali ledvično odpovedjo

Standardni odmerek za intubacijo pri starejših bolnikih in bolnikih z boleznimi jeter oz. žolčnega trakta in/ali ledvično odpovedjo med rutinsko anestezijo je 0,6 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase. Pri bolnikih, pri katerih je predvideno podaljšano trajanje delovanja, je treba razmisliti o odmerku 0,6 mg na kg telesne mase za indukcijo anestezije s hitrim zaporedjem postopkov, 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 odmerek 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 Nprekinjena infuzija).

Odmerjanje pri bolnikih s prekomerno telesno maso in debelih bolnikih

Kadar se zdravilo uporablja pri bolnikih s prekomerno telesno maso ali pri debelih bolnikih (opredeljeni kot bolniki s telesno maso, ki presega idealno telesno maso za 30 % ali več), je treba odmerke zmanjšati na osnovi puste telesne mase.

Postopki intenzivne nege

Trahealna intubacija

Za trahealno intubacijo je treba uporabljati enake odmerke, kot so opisani zgoraj pri kirurških posegih.

Način uporabe

intravenska uporaba

Rokuronijev bromid se daje intravensko (i.v.) v obliki bolusne injekcije ali neprekinjene infuzije (za več informacij glejte tudi poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Rokuronijev bromid je kontraindiciran pri bolnikih s preobčutljivostjo na rokuronij 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 relaksantov. Primerni prostori in osebje za endotrahealno intubacijo in umetno predihavanje morajo biti na voljo za takojšnjo uporabo.

Rokuronijev bromid povzroča paralizo respiratornih mišic, zato je za bolnike, ki se jih zdravi s to učinkovino, obvezna dihalna podpora, dokler se ponovno ne vzpostavi zadovoljivo spontano dihanje. Kot pri vseh živčno-mišičnih relaksantih je tudi pri tem pomembno, da se predvidi težave z intubacijo, še posebej kadar se ga uporablja pri tehniki indukcije s hitrim zaporedjem postopkov.

Kot pri drugih živčno-mišičnih relaksantih so tudi pri rokuroniju poročali o rezidualni relaksaciji. Da bi preprečili zaplete, ki nastanejo kot posledica rezidualne relaksacije, se priporoča, da se bolnika ekstubirate šele, ko zavora živčno-mišičnega prenosa dovolj popusti. Upoštevati je treba tudi druge dejavnike, ki bi lahko povzročili rezidualno relaksacijo po ekstubaciji v kooperativnem obdobju (na primer medsebojno delovanje zdravil ali stanje bolnika). Če se ne uporablja v okviru standardne klinične prakse, je treba razmisliti o uporabi učinkovine za izničenje učinka (na primer sugamadeksa ali zaviralcev acetilholinesteraze), še posebej v primerih, ko je verjetnost za rezidualno relaksacijo večja.

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

Po uporabi živčno-mišičnih relaksantov se lahko pojavijo anafilaktične reakcije (glejte zgoraj). Vedno je treba izvajati previdnostne ukrepe za obvladanje takšnih reakcij. Previdnostne ukrepe je treba izvajati zlasti v primeru, da je bolnik že kdaj imel anafilaktično reakcijo na živčno-mišične relaksante, saj so poročali o navzkrižnih alergijskih reakcijah na živčno-mišične relaksante.

Odmerki, večji od 0,9 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase, lahko povečajo srčni utrip, kar lahko nevtralizira učinek bradikardije, ki ga povzročijo drugi anestetiki ali vagalna stimulacija.

Na splošno so po dolgotrajni uporabi mišičnih relaksantov na oddelku intenzivne nege opazili podaljšano paralizo in/ali šibkost skeletnih mišic. Da bi lahko preprečili morebitno podaljšanje zavore živčno-mišičnega prenosa in/ali preveliko odmerjanje, je v času uporabe mišičnih relaksantov zelo priporočljivo nadzor živčno-mišičnega prenosa. Poleg tega morajo bolniki prejemati ustrezno analgezijo in sedacijo. Nadalje je treba mišične relaksante titrirati tako, da se doseže učinek pri posameznem bolniku. To morajo izvajati ali nadzorovati izkušeni klinični zdravniki, ki so seznanjeni z učinki in ustreznimi tehnikami živčno-mišičnega spremljanja.

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

Če se za intubacijo uporablja suksametonij, se sme rokuronij dajati šele, ko bolnik klinično okreva od zavore živčno-mišičnega prenosa, povzročene s suksametonijem.

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

Bolezni jeter oz. žolčnega trakta in/ali ledvična odpoved

Rokuronijev bromid se izloča z urinom in žolčem. Zato ga je treba pri bolnikih s klinično pomembnimi boleznimi jeter in/ali žolčnika in/ali ledvično odpovedjo uporabljati previdno. Pri teh skupinah bolnikov so pri odmerku 0,6 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase opazili podaljšano delovanje.

Podaljšan cirkulacijski čas

Stanja, povezana s podaljšanim cirkulacijskim časom, kot so bolezni srca in ožilja, starost in prisotnost edemov, ki povzročajo večji volumen porazdelitve, lahko prispevajo k počasnejšemu učinkovanju. Zaradi zmanjšane plazemskega očistka je lahko podaljšano tudi trajanje delovanja.

Živčno-mišične bolezni

Kot druge živčno-mišične relaksante je treba tudi rokuronijev bromid uporabljati izjemno previdno pri bolnikih z živčno-mišično boleznijo ali po poliomyelitisu, saj se v teh primerih odziv na živčno-mišične relaksante lahko pomembno spremeni. Obseg in smer te spremembe sta lahko zelo različna. Pri bolnikih z miastenijo gravis ali miastenijem (Eaton-Lambertovim) sindromom imajo lahko majhni odmerki rokuronijevega bromida močne učinke, zato je treba rokuronijev bromid titrirati v skladu z odzivom.

Hipotermija

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

Debelost

Pri debelih bolnikih se tako kot pri drugih živčno-mišičnih relaksantih lahko tudi pri rokuronijevem bromidu pojavita podaljšano trajanje in podaljšano spontano okrevanje, 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 relaksante. Priporočljivo je, da se odmerek titrira glede na odziv.

Stanja, ki lahko povečajo učinke rokuronijevega bromida

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

Hude elektrolitske motnje, spremenjeno vrednost pH krvi ali dehidracijo je zato treba korigirati, kadar je le mogoče.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija 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 učinkovanja nedepolarizirajočih živčno-mišičnih relaksantov:

Vpliv drugih zdravil na rokuronijev bromid

Povečan učinek:

- halogenirani hlapni anestetiki okrepijo zavoro živčno-mišičnega prenosa rokuronijevega bromida. Ta učinek se opazi šele pri vzdrževalnem odmerjanju (glejte poglavje 4.2). Tudi izničenje učinka zavore z zaviralci acetilholinesteraze je lahko zavrto;
- veliki odmerki naslednjih učinkovin: tiopental, metoheksital, ketamin, fentanil, gamahidroksibutirat, etomidat in propofol;
- po intubaciji s suksametonijem (glejte poglavje 4.4);
- dolgotrajna sočasna uporaba kortikosteroidov in rokuronija na oddelku za intenzivno nego lahko povzroči podaljšano trajanje zavore živčno-mišičnega prenosa ali miopatijo (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Druga zdravila:

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

O ponovni relaksaciji so poročali po pooperativni uporabi aminoglikozida, linkozamida, polipeptidnih in acilamino-penicilinskih antibiotikov, kinidina, kinina in magnezijevih soli (glejte poglavje 4.4).

Zmanjšan učinek:

- neostigmin, edrofonij, piridostigmin, derivati aminopiridina;
- predhodna kronična uporaba fenitoina ali karbamazepina;
- zaviralci proteaze.

Spremenljiv učinek:

- Uporaba drugih nedepolarizirajočih živčno-mišičnih relaksantov skupaj z rokuronijevim bromidom lahko povzroči zmanjšanje ali okrepitev zavore živčno-mišičnega prenosa, odvisno od vrstnega reda uporabe in uporabljenega živčno-mišičnega relaksanta.
- Kadar se po rokuronijevem bromidu daje suksametonij, se lahko poveča ali zmanjša učinek zavore živčno-mišičnega prenosa rokuronijevega bromida.

Učinek rokuronija na druga zdravila

V kombinaciji z lidokainom lahko povzroči hitrejši začetek delovanja lidokaina.

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

Podatkov o uporabi rokuronijevega bromida pri nosečnicah je malo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Rokuronijev bromid se lahko da nosečnicam samo v primeru, da je to nujno potrebno in če lečeči zdravnik presodi, da so koristi večje od tveganj.

Carski rez

Pri bolnicah s carskim rezom se rokuronijev bromid lahko uporabi kot del tehnike indukcije s hitrim zaporedjem postopkov, v kolikor ni pričakovati nobenih težav z intubacijo in se da zadosten odmerek anestetika ali po olajšanju intubacije s suksametonijem. Dokazano je, da je rokuronijev bromid v odmerku 0,6 mg/kg telesne mase varen za uporabo med carskim rezom. Zdravilo ne vpliva na oceno po Apgarju, mišični tonus ploda ali na kardiorespiratorno adaptacijo.

Iz krvnih vzorcev popkovine je razvidno, da pride samo do omejenega prenosa rokuronijevega bromida prek placente, kar ne vodi v opazne klinične neželene učinke pri novorojenčku.

Opomba 1: odmerki 1,0 mg/kg so bili raziskani med indukcijo anestezije s hitrim zaporedjem postopkov, vendar ne pri bolnicah s carskim rezom.

Opomba 2: prekinitev zavore živčno-mišičnega prenosa, ki je bila sprožena z živčno-mišičnimi relaksanti, je lahko zavrta ali nezadovoljiva pri bolnicah, ki zaradi nosečnosti toksemije dobivajo magnezijeve soli, saj magnezijeve soli okrepijo zavoro živčno-mišičnega prenosa. Zato je treba pri teh bolnicah zmanjšati odmerjanje rokuronijevega bromida in ga titrirati do mišične kontrakcije.

Dojenje

Ni znano, ali se rokuronijev bromid/presnovki izločajo v materino mleko. Pri drugih zdravilih v tem razredu je bilo dokazano majhno izločanje v materino mleko in majhna resorpcija pri dojenem otroku. Študije na živalih so pokazale izločanje nepomembnih koncentracij rokuronijevega bromida v materinem mleku.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prekinitev/prenehanje zdravljenja z rokuronijevim bromidom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o vplivu rokuronijevega bromida na plodnost ni.

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 vožnja avtomobila v prvih 24 urah po polnem okrevanju od učinka zavore živčno-mišičnega prenosa rokuronijevega bromida ni priporočljivo. Ker se rokuronijev bromid uporablja kot dodatek k splošni anesteziji, je treba za ambulantne bolnike upoštevati običajne previdnostne ukrepe po splošni anesteziji.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena v naslednje kategorije:

Občasni/redki	($> 1/10.000$ do $< 1/100$)
Zelo redki	($< 1/10.000$)
Neznana	(pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Pogostnosti so ocenjene na podlagi poročil o nadzoru po začetku trženja zdravila in podatkov iz splošne literature.

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

Najpogostejši neželeni učinki so bolečina in/ali reakcije na mestu injiciranja, spremembe vitalnih znakov in podaljšana zavora živčno-mišičnega prenosa. V okviru izkušenj po začetku trženja so najpogosteje poročali o neželenih učinkih v obliki anafilaktičnih in anafilaktoidnih reakcij ter s tem povezanih simptomih. Glejte tudi pojasnila spodaj.

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki:

- preobčutljivost
- anafilaktična reakcija*
- anafilaktoidna reakcija*
- anafilaktični šok
- anafilaktoidni šok

Bolezni živčevja

Zelo redki:

- flakcidna paraliza

Srčne bolezni

Občasni/redki:

- tahikardija

Neznana

- Kounisov sindrom

Žilne bolezni

Občasni/redki:

- hipotenzija

Zelo redki:

- cirkulatorni kolaps in šok
- pordelost

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki:

- bronhospazem

Neznana

- apneja
- respiratorna odpoved

Bolezni kože in podkožja

Zelo redki:

- izpuščaj, eritematozni izpuščaj
- angionevrotični edem
- urtikarija
- srbečica
- eksantem

Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva ter bolezni kosti

Zelo redki:

- skeletna mišična šibkost (po dolgotrajni uporabi na OIN)
- steroidna miopatija (po dolgotrajni uporabi na OIN) (glejte poglavje 4.4.)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo redki:

- obrazni edem

Občasni/redki:

- neučinkovito zdravilo
- zmanjšan učinek zdravila ali terapevtski odziv
- povečan učinek zdravila ali terapevtski odziv
- bolečine na mestu injiciranja in/ali lokalne reakcije*

Preiskave

Zelo redki:

- povečana koncentracija histamina*

Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih

Zelo redki:

- zaplet dihalne poti med anestezijo

Občasni/redki:

- podaljšana zavora živčno-mišičnega prenosa*
- zakasnjeno okrevanje po anesteziji

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 pogostnostjo 1,4 %.

***Podatki o posameznih neželenih učinkih**

Anafilaksa

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

Lokalne reakcije na mestu injiciranja

Poročali so o bolečini ob injiciranju med indukcijo anestezije s hitrim zaporedjem postopkov, še posebej pri bolnikih, ki še niso povsem izgubili zavesti, in zlasti kadar je bil kot indukcijsko sredstvo uporabljen propofol. V kliničnih študijah se je bolečina po injekcijah pojavila pri 16 % bolnikov, pri katerih je bil za indukcijo anestezije s hitrim zaporedjem postopkov uporabljen propofol, in pri manj kot 0,5 % bolnikov, pri katerih sta bila za indukcijo anestezije s hitrim zaporedjem postopkov uporabljena fentanil in tiopental.

Povečana koncentracija histamina

Znano je, da lahko živčno-mišični relaksanti spodbudijo lokalno in sistemsko sproščanje histamina, zato je treba med njihovo uporabo vedno upoštevati možnost, da se bosta na mestu injiciranja pojavila srbečica in eritematozna reakcija in/ali da bo prišlo do generaliziranih histaminoidnih (anafilaktoidnih) reakcij (glejte anafilaktične reakcije zgoraj).

V kliničnih študijah so opazili samo rahlo povečanje srednje vrednosti histamina v plazmi po hitrem dajanju bolusnih injekcij od 0,3 do 0,9 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase.

Podaljšana zavora živčno-mišičnega prenosa

Najpogostejša neželena reakcija na učinkovino iz razreda nedepolarizirajočih relaksantov je podaljšanje farmakološkega delovanja učinkovine preko potrebnega časa. Lahko se pojavijo različne reakcije, od šibkosti skeletnih mišic do močne in podaljšane paralize skeletnih mišic, ki povzroči respiratorno insuficienco ali apnejo.

Miopatija

O miopatiji so poročali po uporabi različnih živčno-mišičnih relaksantov v kombinaciji s kortikosteroidi na oddelku za intenzivno nego (glejte poglavje 4.4).

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

Simptomi

Glavni simptom prevelikega odmerjanja je podaljšanje zavore živčno-mišičnega prenosa.

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

Ukrepi

V primeru prevelikega odmerjanja in podaljšane zavore živčno-mišičnega prenosa je treba bolniku še naprej zagotavljati dihalno podporo in sedacijo. Za odpravo zavore živčno-mišičnega prenosa sta na voljo dve možnosti: (1) Pri odraslih se lahko za prekinitve močne (globoke) zavore uporabi sugamadeks. Potreben odmerek sugamadeksa je odvisen od stopnje zavore živčno-mišičnega prenosa. (2) Ko se začne spontano popuščanje relaksacije, se lahko uporabi zaviralec acetilholinesteraze (npr. neostigmin, edrofonij, piridostigmin) ali sugamadeks v ustreznih odmerkih. Kadar z uporabo zaviralca acetilholinesteraze ni mogoče prekiniti živčno-mišičnih učinkov rokuronijevega bromida, je treba nadaljevati s predihavanjem, dokler se ponovno ne vzpostavi spontano dihanje. Ponovljeni odmerki zaviralca acetilholinesteraze so lahko nevarni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Oznaka ATC: M03AC09

Farmakodinamični učinki

Rokuronijev bromid je nedepolarizirajoči živčno-mišični relaksant s srednjim trajanjem delovanja in hitrim učinkom, ki ima vse značilnosti farmakološkega delovanja tega razreda zdravil (kurariform).

Deluje tako, da tekmuje za nikotinske holinoreceptorje na motorični ploščici.

ED_{90} (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.

Klinična učinkovitost in varnost

Rutinska praksa

V 60 sekundah po intravenskem dajanju odmerka 0,6 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase ($2 \times ED_{90}$ 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). Po dajanju 0,45 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase so sprejemljivi pogoji za intubacijo doseženi po 90 sekundah.

Urgentna intubacija

Med indukcijo anestezije s hitrim zaporedjem postopkov s propofolom so ustrezni pogoji za intubacijo doseženi v 60 sekundah pri 93 % bolnikov, med indukcijo anestezije s hitrim zaporedjem postopkov 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 zavoro živčno-mišičnega prenosa varno prekine. Po odmerku 0,6 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase so med tehniko indukcije s hitrim zaporedjem postopkov s propofolom ustrezni pogoji za intubacijo doseženi v 60 sekundah pri 81 %, med tehniko indukcije s hitrim zaporedjem postopkov s fentanilom/tiopentalom pa pri 75 % bolnikov.

Odmerki, višji od 1,0 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase, ne bodo znatno izboljšali pogojev za intubacijo, vendar se bo pa podaljšalo trajanje delovanja. Odmerkov, višjih od $4 \times ED_{90}$, niso proučevali.

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 je moč kontrakcije mišic povrnila 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.

Primerna zavora živčno-mišičnega prenosa je bila dosežena, vendar je bilo opaženo veliko nihanje v urnih hitrostih infundiranja med bolniki in daljše popuščanje zavore živčno-mišičnega prenosa.

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 (razpon) čas 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.

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 pediatričnih skupin je pokazala, da je srednji čas do začetka 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 pediatričnih starostnih skupin je pokazala, da je srednji čas do ponovnega pojava T3 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 odmerku 0,6 mg/kg rokuronija za intubacijo med anestezijo s sevofluranom/dušikovim oksidom in izofluranom/dušikovim oksidom (za vzdrževanje) pri skupini pediatričnih bolnikov (skupina PP)*

	Čas do največje zavore** (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, dan v 5 sekundah.

** Preračunano od konca dajanja odmerka rokuronija za intubacijo.

Posebne populacije

Trajanje delovanja vzdrževalnih odmerkov 0,15 mg rokuronijevega bromida na kg telesne mase ob uporabi anestezije z enfluranom in izofluranom pri starostnikih in pri bolnikih z boleznijo jeter ali ledvic (približno 20 minut) je lahko nekoliko daljše kot pri bolnikih brez prizadetosti funkcije organov za izločanje pod intravensko anestezijo (približno 13 minut). O kumulativnem učinku (progresivno podaljšanje trajanja delovanja) pri uporabi priporočenih koncentracij ponovnih vzdrževalnih odmerkov niso poročali.

Operacija srca in ožilja

Pri bolnikih, ki imajo načrtovano operacijo srca in ožilja, so najbolj pogoste spremembe srca in ožilja med nastopom maksimalne zavore 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.

Antagonisti

Uporaba zaviralcev acetilholinesteraze, kot so neostigmin, piridostigmin ali edrofonij, nevtralizira delovanje rokuronijevega bromida.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev in izločanje

Po intravenskem dajanju enkratnega 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, (očitni) volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 203 (193–214) ml/kg, plazemski očistek pa je 3,7 (3,5–3,9) ml/kg/min.

Pri odmerjanju v obliki neprekinjene infuzije za olajšanje mehanske ventilacije za obdobje 20 ur ali več se srednji razpolovni čas izločanja in srednji (očitni) volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja povečata. V nadzorovanih kliničnih študijah so ugotovili veliko nihanje med bolniki, 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, (očitni) volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 1,5 (\pm 0,8) l kg⁻¹ in plazemski očistek 2,1 (\pm 0,8) ml/kg/min.

Rokuronijev bromid se izloča z urinom in žolčem. Izločanje z urinom v času 12 do 24 ur je skoraj 40 %. 9 dni po injiciranju radioaktivno označenega odmerka rokuronijevega bromida je izločanje radioaktivno označene snovi v povprečju 47 % z urinom in 43 % z blatom. Približno 50 % odmerka se izloči v obliki rokuronijevega bromida.

Biotransformacija

V plazmi niso zaznali presnovkov.

Pediatrična populacija

Očitni volumen porazdelitve pri dojenčkih (od 3 do 12 mesecev) je višji v primerjavi s starejšimi otroki (od 1 do 8 let) in odraslimi. Pri otrocih, starih od 3 do 8 let, je očistek višji, razpolovni čas izločanja pa je približno 20 minut krajši v primerjavi z odraslimi in otroci, starimi manj kot 3 leta. 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 preskušanjih pri anesteziji, doseženi s sevofluranom (za indukcijo) in z izofluranom/dušikovim oksidom (za vzdrževanje). Ugotovili so, da so vsi farmakokinetični parametri linearno sorazmerni s telesno maso, kar so pokazale podobne vrednosti očistka (Cl; l/kg/h). Volumen porazdelitve (l/kg) in razpolovni čas izločanja (h) upadata s starostjo (leti). Farmakokinetični parametri značilnih pediatričnih skupin so povzeti spodaj za vsako starostno skupino:

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

Farmakokinetični parametri	Razpon starosti bolnikov				
	Donošeni novorojenčki (0– 27dni)	Dojenčki (28 dni do 2 meseca)	Malčki (3– 23 mesecev)	Otroci (2–11 let)	Mladostniki (12–17 let)
Cl (l/kg/h)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
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)

Geriatrični bolniki in bolniki z okvaro ledvic

Plazemski očistek pri geriatričnih bolnikih in bolnikih z okvaro ledvic 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.).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti ter 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

glukonolakton
natrijev acetat trihidrat
natrijev citrat dihidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Fizična nezdružljivost je dokumentirana za rokuronijev bromid, kadar se doda raztopinam, ki vsebujejo naslednje učinkovine: amfotericin, amoksisicilin, 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 ampula: 18 mesecev

Po prvem odprtju: Zdravilo je treba uporabiti takoj po odprtju ampule.

Po redčenju:

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo 5,0 mg/ml in 0,1 mg/ml raztopine (razredčene z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za infundiranje in glukozo 50 mg/ml (5 %)) je bila dokazana za 24 ur pri sobni temperaturi, ob izpostavljenosti sobni svetlobi v steklenih, PE in PVC vsebnikih. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se izdelka ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in običajno ni daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvna polietilenska ampula (LDPE), ki vsebuje 5 ml.

Velikosti pakiranj:

Pakiranje z 20 ampulami po 5 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo zavrzite.

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 B. Braun združljivo z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za infundiranje in glukozo 50 mg/ml (5 %).

Če se rokuronijev bromid daje v isti infuzijski liniji kot druga zdravila, je pomembno, da infuzijsko linijo ustrezno izperete (npr. z raztopino za infundiranje z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %)) med uporabo rokuronijevega bromida in zdravil, za katera je bila dokazana nezdružljivost z rokuronijevim bromidom ali za katera združljivost z rokuronijevim bromidom ni bila dokazana.

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

Ampule iz LDPE so posebej oblikovane za brizge z nastavkom Luer ali Luer lock.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, Nemčija

Poštni naslov:
34209 Melsungen, Nemčija

Tel.: +49/5661/71-0
Faks: +49/5661/71-4567

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

H/20/02766/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 11. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 11. 2020