

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 10 mg rokuronijevega bromida.

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

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom: 1 ml vsebuje 1,64 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Bistra brezbarvna ali rumenkasta raztopina, brez vidnih delcev.

Raztopina ima pH vrednost 3,8-4,2.

Osmolalnost je približno 280 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Rokuronijev bromid je indiciran za odrasle in pediatrične bolnike (od donošenih novorojenčkov do mladostnikov [0 let do < 18 let]) kot dodatek splošni anesteziji za olajšanje trahealne intubacije med načrtovanim uvajanjem v anestezijo in za relaksacijo skeletnih mišic med kirurškim posegom. 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

Odmerjanje

Tako kot druge živčno-mišične blokatorje, sme tudi rokuronijev bromid dajati le izkušen zdravnik oziroma mora dajanje potekati pod nadzorom izkušenih zdravnikov, ki poznajo delovanje in uporabo teh zdravil.

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, način sedacije in predvideno trajanje umetnega predihavanja, možna medsebojna delovanja z drugimi zdravili, ki se uporabljajo sočasno, in tudi stanje bolnika.

Za oceno blokade živčno-mišičnega prenosa in njegovega popuščanja se priporoča ustrezna tehnika živčno-mišičnega spremljanja.

Inhalacijski anestetiki okrepijo učinke blokiranja živčno-mišičnega prenosa rokuronijevega bromida. Ta okrepitev postane klinično pomembna med anestezijo, ko hlapljivi anestetiki dosežejo tkivne koncentracije, ki so potrebne za to medsebojno delovanje. Zaradi tega je potrebna prilagoditev odmerjanja rokuronijevega bromida, in sicer z dajanjem manjših vzdrževalnih odmerkov v daljših intervalih ali pa z uporabo manjših hitrosti infuzije rokuronijevega bromida med dolgo trajajočimi

posegi (več kot 1 uro) pod inhalacijsko anestezijo (glejte poglavje 4.5).

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

Kirurški posegi

Trahealna intubacija

Standardni odmerek za intubacijo ob uvajanju v anestezijo za načrtovane posege je 0,6 mg/kg rokuronijevega bromida; pri skoraj vseh bolnikih se primerni pogoji za intubacijo vzpostavijo v 60 sekundah. Odmerek 1,0 mg/kg rokuronijevega bromida se priporoča za olajšanje pogojev trahealne intubacije med hitrim uvajanjem v anestezijo; pri skoraj vseh bolnikih se primerni pogoji za intubacijo vzpostavijo v 60 sekundah. Če se odmerek 0,6 mg/kg rokuronijevega bromida uporabi za hitro uvajanje v anestezijo, je priporočljivo bolnika intubirati 90 sekund po dajanju rokuronijevega bromida.

Za uporabo rokuronijevega bromida med hitrim uvajanjem v anestezijo pri bolnicah s carskim rezom glejte poglavje 4.6.

Večji odmerki

Če obstaja pri posameznih bolnikih razlog za izbiro večjih odmerkov, klinične študije ne kažejo, da bi uporaba začetnih odmerkov do 2 mg/kg rokuronijevega bromida bila povezana z večjo pogostnostjo ali resnostjo učinkov na srce in ožilje. Pri uporabi tako velikih odmerkov rokuronijevega bromida se skrajša čas do nastopa delovanja, čas delovanja pa se podaljša (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 je, če se vzdrževalni odmerki dajejo takrat, ko se moč kontrakcije mišice povrne na 25 % kontrolne vrednosti ali kadar so prisotni 2-3 odzivi na niz štirih stimulacij.

Neprekinjena infuzija

Kadar dajemo rokuronijev bromid z neprekinjeno infuzijo, je priporočljivo dati začetni odmerek 0,6 mg/kg rokuronijevega bromida in nadaljevati z dajanjem v infuziji, ko začne živčno-mišična blokada popuščati. Hitrost infundiranja je treba prilagajati tako, da se ohrani kontrakcija mišice na 10 % kontrolne vrednosti ali da se vzdržujeta 1-2 odziva na niz štirih stimulacij. Pri odraslih v intravenski anesteziji je za vzdrževanje te ravni živčno-mišične blokade potrebna hitrost infuzije 0,3-0,6 mg/kg/h (300-600 mikrogramov/kg/h), pri inhalacijski anesteziji pa hitrost infuzije znaša 0,3-0,4 mg/kg/h. Neprekinjeno spremljanje živčno-mišične blokade je bistvenega pomena, saj se zahteve glede hitrosti infuzije razlikujejo od bolnika do bolnika in so odvisne tudi od uporabljene metode anestezije.

Pediatrična populacija

Pri novorojenčkih (0-27 dni), dojenčkih (28 dni-2 meseca), malčkih (3-23 mesecev), otrocih (2-11 let) in mladostnikih (12-17 let) sta priporočeni odmerek za intubacijo ob uvajanju v anestezijo za načrtovani poseg ter vzdrževalni odmerek podobna kot pri odraslih.

Vendar pa bo učinek posameznega odmerka za intubacijo daljši pri novorojenčkih in dojenčkih kot pri otrocih (glejte poglavje 5.1).

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

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

Izkušnje z rokuronijevim bromidom za hitro uvajanje v anestezijo pri pediatričnih bolnikih so omejene. Zato se rokuronijevega bromida ne priporoča za olajšanje pogojev trahealne intubacije pri hitrem uvajanju v anestezijo pri pediatrični populaciji.

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

Standardni odmerek za intubacijo pri starejših bolnikih in pri bolnikih z boleznijo jeter in/ali boleznimi žolčnika in žolčevodov ter/ali odpovedjo ledvic med rutinsko anestezijo je 0,6 mg/kg rokuronijevega bromida. O odmerku 0,6 mg/kg je treba razmisliti pri hitrem uvajanju v anestezijo pri bolnikih, pri katerih se predvideva podaljšano trajanje delovanja. Ne glede na uporabljen tehniko anestezije se za te bolnike priporoča vzdrževalni odmerek 0,075–0,1 mg/kg rokuronijevega bromida, priporočena hitrost infundiranja pa je 0,3–0,4 mg/kg/h (glejte Neprekinjena infuzija). (Glejte tudi poglavje 4.4.).

Bolniki s preveliko telesno maso in debeli bolniki

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

Postopki intenzivne nege

Trahealna intubacija

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

Vzdrževalno odmerjanje

Priporočljiva je uporaba začetnega odmerka 0,6 mg/kg rokuronijevega bromida, ki mu sledi neprekinjena infuzija, kakor hitro se maksimalna moč kontrakcije mišice povrne na 10 % ali ob pojavu 1–2 odzivov na niz štirih stimulacij. Odmerek je treba vedno titrirati tako, da se doseže učinek pri posameznem bolniku. Priporočena začetna hitrost infundiranja za vzdrževanje 80–90 % živčno-mišične blokade (1–2 odziva na niz štirih stimulacij) pri odraslih bolnikih v prvi uri dajanja znaša 0,3–0,6 mg/kg/h in jo je v naslednjih 6–12 urah treba zmanjšati, glede na individualni odziv. Po tem ostajajo individualne potrebe po odmerkih relativno konstantne.

V kontroliranih kliničnih študijah so ugotovili velike razlike v hitrosti infundiranja na uro med bolniki. Srednje vrednosti hitrosti infundiranja na uro so se gibale med 0,2 mg/kg/h in 0,5 mg/kg/h, odvisno od narave in obsega odpovedi organa(-ov), sočasne medikacije in bolnikovih individualnih značilnosti. Za optimalno kontrolo posameznih bolnikov se močno priporoča spremljanje živčno-mišičnega prenosa. Proučili so dajanje do 7 dni.

Posebne skupine bolnikov

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti se rokuronijev bromid ne priporoča za olajšanje umetnega predihavanja pri pediatričnih in geriatričnih bolnikih v intenzivni negi.

Način uporabe

Rokuronijev bromid se uporablja intravensko v obliki bolusne injekcije ali neprekinjene infuzije (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 rokuronijev bromid povzroča paralizo respiratornih mišic, je za bolnike, ki jih zdravimo s tem zdravilom, obvezna dihalna podpora, dokler se ponovno ne vzpostavi zadovoljivo spontano dihanje. Kot pri vseh živčno-mišičnih blokatorjih je pomembno, da predvidimo težave z intubacijo, še posebej kadar ga uporabljamo kot del tehnike hitrega uvajanja v anestezijo.

Kot pri drugih živčno-mišičnih blokatorjih so tudi pri rokuronijevemu bromidu poročali o rezidualni

živčno-mišični blokadi. Da bi preprečili zaplete, ki nastanejo kot posledica rezidualne živčno-mišične blokade, priporočamo, da prenehate z dihalno podporo in ekstubirate bolnika šele, ko živčno-mišična blokada pri bolniku dovolj popusti. Pri geriatričnih bolnikih (65 let in več) je lahko prisotno večje tveganje za rezidualno živčno-mišično blokado. Upoštevati morate tudi druge dejavnike, ki bi lahko povzročili rezidualno živčno-mišično blokado po odstranitvi tubusa v pooperativnem obdobju (na primer medsebojno delovanje zdravil ali stanje bolnika). Če ga že ne uporabljate v okviru standardne klinične prakse, razmislite o uporabi zdravila za izničenje učinka živčno-mišične blokade (kot so sugamadex ali zaviralci acetilholinesteraze), še posebej v tistih primerih, kjer je verjetnost za rezidualno živčno-mišično blokado večja.

Poročali so o visokih stopnjah navzkrižne občutljivosti pri zdravilih za živčno-mišično blokado. Zato morate, kjer je mogoče, pred dajanjem rokuronijevega bromida izključiti preobčutljivost na druga zdravila za živčno-mišično blokado. Pri dovzetnih bolnikih se sme rokuronijev bromid uporabljati le, ko je to absolutno nujno. Bolnike, ki so imeli preobčutljivostno reakcijo v splošni anesteziji, je treba testirati na preobčutljivost na druga zdravila za živčno-mišično blokado.

Rokuronij lahko pospeši srčni utrip.

Na splošno so po dolgotrajni uporabi zdravil za živčno-mišično blokado na oddelku za intenzivno nego opazili podaljšano paralizo in/ali oslabiljenost skeletnih mišic. Da bi lažje preprečili morebitno podaljšanje živčno-mišične blokade in/ali preveliko odmerjanje, je v času uporabe živčno-mišičnih blokatorjev zelo priporočljivo spremljanje živčno-mišičnega prenosa. Poleg tega bi bolniki morali prejemati ustrezno analgezijo in sedacijo. Nadalje morajo biti živčno-mišični blokatorji titrirani tako, da učinkujejo na posamezne bolnike, s strani ali pod nadzorom izkušenih kliničnih zdravnikov, ki so seznanjeni z njihovim delovanjem ter z ustreznimi tehnikami živčno-mišičnega spremljanja.

Po dolgotrajni uporabi drugih nedepolarizirajočih živčno-mišičnih blokatorjev in kortikosteroidov na oddelkih za intenzivno nego so redno poročali o miopatiji. Zato mora biti pri bolnikih, ki sočasno prejemajo živčno-mišične blokatorje in kortikosteroide, trajanje uporabe živčno-mišičnih blokatorjev čim bolj omejeno.

Če se za intubacijo uporablja suksametonium, je treba dajanje rokuronijevega bromida odložiti za toliko časa, da bolnik klinično okreva od živčno-mišične blokade, povzročene s suksametonium.

Ker se rokuronijev bromid vedno uporablja z drugimi zdravili in ker med anestezijo tudi kljub odsotnosti znanih sprožilnih dejavnikov obstaja tveganje za maligno hipertermijo, morajo biti zdravniki pred uvedbo anestezije seznanjeni z zgodnjimi simptomi, potrditveno diagnozo in zdravljenjem maligne hipertermije.

Študije na živalih so pokazale, da rokuronijev bromid ni sprožilni dejavnik za maligno hipertermijo. V okviru spremljanja po začetku trženja rokuronijevega bromida so opazili redke primere maligne hipertermije, vendar vzročna povezanost ni bila dokazana.

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

Bolezni jeter in/ali bolezni žolčnika in žolčnih vodov ter odpoved ledvic

Ker se rokuronij izloča v urin in žolč, ga je treba pri bolnikih s klinično pomembnimi boleznimi jeter in/ali boleznimi žolčnika in žolčnih izvodil ter/ali odpovedjo ledvic uporabljati previdno. Pri teh skupinah bolnikov so pri odmerku 0,6 mg/kg rokuronijevega bromida opazili podaljšano delovanje.

Podaljšan cirkulacijski čas

Stanja, povezana s podaljšanim cirkulacijskim časom, kot so bolezni srca in ožilja, starost in prisotnost edemov, katerih rezultat je povečan volumen porazdelitve, lahko prispevajo k počasnejšemu nastopu delovanja. Zaradi zmanjšane plazemskega očistka se lahko podaljša tudi čas delovanja.

Živčno-mišične bolezni

Kot druge živčno-mišične blokatorje je tudi rokuronijev bromid treba 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-Lambert*) sindromom imajo lahko majhni odmerki rokuronijevega bromida zelo močne učinke, zato je treba rokuronijev bromid titrirati v skladu z odzivom.

Hipotermija

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

Debelost

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

Opekline

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

Stanja, ki lahko ojačajo učinke rokuronijevega bromida:

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

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

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 1 ml, 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.

Učinki drugih zdravil na rokuronijev bromid

Povečan učinek:

- Halogenirani hlapni anestetiki okrepijo živčno-mišično blokado rokuronijevega bromida. Ta učinek postane očiten šele pri vzdrževalnem odmerjanju (glejte poglavje 4.2). Tudi izničenje učinka blokade z zaviralci acetilholinesteraze je lahko zavrto.
- Veliki odmerki: tiopentala, metoheksitala, ketamina, fentanila, gama-hidroksibutirata, etomidata in propofola.
- Drugi nedepolarizirajoči živčno-mišični blokatorji.
- Po intubaciji s suksametonijem (glejte poglavje 4.4).
- Dolgotrajna sočasna uporaba kortikosteroidov in rokuronijevega bromida na oddelku za intenzivno nego lahko povzroči podaljšano trajanje živčno-mišične blokade ali miopatijo (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Druga zdravila:

- Antibiotiki: aminoglikozid, linkozamid in polipeptidni antibiotiki, acilamino-penicilinski antibiotiki, tetraciklini, veliki odmerki metronidazola.
- Diuretiki, tiamin, zaviralci MAO, kinidin in njegov izomer kinin, protamin, adrenergični blokatorji, magnezijeve soli, zaviralci kalcijevih kanalčkov, litijeve soli, lokalni anestetiki (lidokain i.v., bupivakain epiduralno), akutno dajanje fentoina ali beta-blokatorjev.

Po pooperativni uporabi aminoglikozida, linkozamida, polipeptidnih in acilamino-penicilinskih antibiotikov, kinidina, kinina in magnezijevih soli so poročali o ponovni kurarizaciji/povrnitvi mišične relaksacije (glejte poglavje 4.4).

Zmanjšan učinek:

- Neostigmin, edrofonij, piridostigmin, derivati aminopiridina.
- Predhodna kronična uporaba kortikosteroidov, fenitoina ali karbamazepina.
- Noradrenalin (norepinefrin), 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-mišične blokade, odvisno od vrstnega reda uporabe in uporabljenega živčno-mišičnega blokatorja.
- Kadar po rokuronijevem bromidu dajemo suksametonium, se lahko poveča ali zmanjša učinek živčno-mišične blokade rokuronijevega bromida.

Učinek rokuronijevega bromida na druga zdravila

Rokuronijev bromid lahko pri kombinirani uporabi z lidokainom povzroči hitrejši začetek delovanja lidokaina.

Pediatrična populacija

Formalnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Zgoraj omenjena medsebojna delovanja za odrasle ter z njimi povezana posebna opozorila in previdnostne ukrepe (glejte poglavje 4.4) je treba upoštevati tudi pri pediatričnih bolnikih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Klinični podatki za nosečnosti, izpostavljene rokuronijevemu bromidu, niso na voljo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod ali razvoj po rojstvu. Pri predpisovanju rokuronijevega bromida nosečnicam je potrebna previdnost.

Carski rez

Pri bolnicah s carskim rezom se rokuronijev bromid lahko uporabi kot del tehnike za hitro uvajanje v anestezijo pod pogojem, da ni pričakovati nobenih težav z intubacijo in da je dan zadosten odmerek anestetika ali da se rokuronijev bromid daje po intubaciji, ki jo je olajšal suksametonium. Vendar pa rokuronijev bromid, ki se ga daje v odmerkih 0,6 mg/kg, morda ne vzpostavi zadostnih pogojev za intubacijo prej kot v 90 sekundah po dajanju. Za ta odmerek je bilo dokazano, da je varen pri porodnicah s carskim rezom.

Rokuronijev bromid ne vpliva na oceno po Apgarju, mišični tonus ploda ali kardiorespiratorno adaptacijo. Iz krvnih vzorcev popkovine je razvidno, da pride samo do omejenega prenosa rokuronijevega bromida prek posteljice, 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. Zato se pri tej skupini bolnikov priporoča le odmerek 0,6 mg/kg.

Opomba 2: Popustitev živčno-mišične blokade je lahko zavrt ali nezadovoljiva pri bolnicah, ki dobivajo magnezijeve soli zaradi toksemije v nosečnosti, saj magnezijeve soli okrepijo živčno-mišično blokado. Zato je treba odmerke rokuronijevega bromida pri teh bolnicah zmanjšati in titrirati glede na maksimalno kontrakcijo mišice po stimulaciji.

Dojenje

Ni znano, ali se rokuronijev bromid izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale nepomembne koncentracije rokuronijevega bromida v materinem mleku.

Podatkov o uporabi rokuronijevega bromida med dojenjem pri ljudeh ni. Rokuronijev bromid se sme dati doječim ženskam samo, kadar lečeči zdravnik odloči, da koristi odtehtajo tveganja. Po prejemu

enkratnega odmerka se priporoča, da ženska ne doji pet razpolovnih časov izločanja rokuronija, kar znaša približno 6 ur.

Plodnost

Podatkov o vplivu tega zdravila na plodnost ni.

4.7 Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Rokuronijev bromid ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ker se rokuronijev bromid uporablja kot dodatek k splošni anesteziji, morate pri ambulantnih bolnikih upoštevati običajne previdnostne ukrepe po splošni anesteziji. Upravljanje potencialno nevarnih strojev ali vozil v prvih 24 urah po polnem okrevanju od učinka živčno-mišične blokade rokuronijevega bromida ni priporočljivo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Med najpogostejše neželene učinke zdravila sodijo bolečine/reakcija na mestu injiciranja, spremembe vitalnih znakov in podaljšana živčno-mišična blokada. Neželeni učinki, o katerih so najpogostejše poročali v okviru spremljanja po začetku trženja, »anafilaktične in anafilaktoidne reakcije« ter z njimi povezani simptomi. Glejte tudi pojasnila pod preglednico.

Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena v naslednje kategorije:

občasni	($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
redki	($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)
zelo redki	($< 1/10\,000$)
neznana	(ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Organski sistem po MedDRA	Prednostni izraz ¹		
	Občasni/redki ²	Zelo redki	Neznana
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost, anafilaktična reakcija, anafilaktoidna reakcija, anafilaktični šok, anafilaktoidni šok	
Bolezni živčevja		ohlapna paraliza	
Očesne bolezni			midriaza ³ , nereaktivne zenice ³
Srčne bolezni	tahikardija		Kounisov sindrom
Žilne bolezni	hipotenzija	cirkulatorni kolaps in šok, pordelost	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		bronhospazem	
Bolezni kože in podkožja		angionevrotični edem, urtikarija, izpuščaj, eritematozni izpuščaj	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišična šibkost ⁴ , steroidna miopatija ⁴	

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	neučinkovitost zdravila, zmanjšan učinek zdravila/terapevtski odziv, povečan učinek zdravila/terapevtski odziv, bolečine na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja	obrazni edem	
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	podaljšana živčno-mišična blokada, zapoznelo zburjanje iz anestezije	zapleti dihalne poti ob anesteziji	

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

² Podatki iz časa trženja zdravila ne morejo dati natančne slike pojavnosti. Zato je bila pogostnost poročanja razdeljena v dve namesto v pet kategorij.

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

⁴ Po dolgotrajni uporabi na oddelku za intenzivno nego.

Anafilaksa

Poročali so o hudih, čeprav zelo redkih anafilaktičnih reakcijah na živčno-mišične blokatorje, vključno z rokuronijevim bromidom. Anafilaktične/anafilaktoidne reakcije so: bronhospazem, srčno-žilne 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.

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

V kliničnih študijah so opazili samo rahlo povečanje srednje vrednosti plazemskega histamina po hitrem dajanju bolusnih injekcij 0,3-0,9 mg/kg rokuronijevega bromida.

Podaljšana živčno-mišična blokada

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 živčno-mišičnih blokatorjev s kortikosteroidi na oddelku za intenzivno nego (glejte poglavje 4.4).

Lokalne reakcije na mestu injiciranja

Poročali so o bolečini ob injiciranju med hitrim uvajanjem v anestezijo, 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 ob injiciranju 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.

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 %.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikih odmerkov in podaljšane živčno-mišične blokade mora bolnik še naprej prejemati dihalno podporo in sedacijo. Za odpravo živčno-mišične blokade imamo na voljo dve možnosti:

(1) Pri odraslih lahko uporabimo sugamadeks za odpravo močne (globoke) in manj močne živčno-mišične blokade. Odmerek sugamadeksa, ki ga je treba dati bolniku, je odvisen od stopnje živčno-mišične blokade.

(2) Ko se začne spontano popuščanje, lahko uporabimo zaviralec acetilholinesteraze (npr. neostigmin, edrofonij, piridostigmin) ali sugamadeks 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 je nazadnje privedla do srčne odpovedi, pojavila šele po dajanju kumulativnega odmerka $750 \times ED_{90}$ (135 mg/kg rokuronijevega bromida).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: mišični relaksanti, mišični relaksanti s perifernim delovanjem.
Oznaka ATC: M03AC09.

Mehanizem delovanja

Rokuronijev bromid je nedepolarizirajoči živčno-mišični blokator 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. Temu delovanju nasprotujejo zaviralci acetilholinesteraze, kot so neostigmin, edrofonij in piridostigmin.

Farmakodinamični učinki

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

Klinično trajanje (trajanje do spontane povrnitve moči mišične kontrakcije na 25 % kontrolne) pri 0,6 mg/kg rokuronijevega bromida je 30–40 minut. Celotno trajanje (trajanje do spontane povrnitve moči mišične kontrakcije na 90 % kontrolne) pa je 50 minut. Srednji čas spontane povrnitve moči mišične kontrakcije na 25–75 % kontrolne (indeks okrevanja) po bolusnem odmerku 0,6 mg/kg rokuronijevega bromida je 14 minut. Pri nižjih odmerkih, od 0,3 mg/kg do 0,45 mg/kg rokuronijevega bromida ($1 - 1\frac{1}{2} \times ED_{90}$), je začetek delovanja počasnejši in tudi trajanje delovanja je krajše. Pri visokih odmerkih 2 mg/kg je klinično trajanje 110 minut.

Intubacija med uvajanjem v anestezijo za načrtovane posege

V 60 sekundah po intravenskem dajanju odmerka 0,6 mg/kg rokuronijevega bromida (2 x ED₉₀ pri intravenski anesteziji) je mogoče doseči primerne pogoje za intubacijo pri skoraj vseh bolnikih. Pri 80 % teh bolnikov so pogoji za intubacijo ocenjeni kot odlični. Splošna mišična paraliza, ki je primerna za katero koli vrsto posega, nastopi v 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, po čemer se lahko živčno-mišična blokada varno odpravi. Po odmerku 0,6 mg/kg rokuronijevega bromida so ustrezni pogoji za intubacijo doseženi v 60 sekundah pri 81 % bolnikov med hitro sekvenčno intubacijo s propofolom in pri 75 % bolnikov med hitro sekvenčno intubacijo s fentanilom/tiopentalom.

Odmerki, večji od 1,0 mg/kg rokuronijevega bromida, ne bodo znatno izboljšali pogojev za intubacijo, vendar pa podaljšajo trajanje delovanja. Odmerkov, večjih od 4 x ED₉₀, niso proučili.

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 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 pri otrocih krajša v primerjavi z dojenčki in odraslimi. Primerjava v okviru skupin pediatričnega razpona starosti je pokazala, da je srednji čas do ponovnega nastopa T₃ podaljšan pri novorojenčkih (56,7 min) in dojenčkih (60,7 min) v primerjavi z malčki (45,4 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 maksimalne blokade **(min)	Čas do ponovnega nastopa T ₃ **(min)
Novorojenčki (od 0 dni do 27 dni) n = 10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n = 9
Dojenčki (od 28 dni do 2 meseca) n = 11	0,44 (0,19) n = 10	60,71 (16,52)
Malčki (od 3 mesecev do 23 mesecev) n = 28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n = 27
Otroci (od 2 let do 11 let) n = 34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
Mladostniki (od 12 let do 17 let) n = 31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n = 30

* Odmerek rokuronija, dan v 5 sekundah.

** Računano od konca dajanja odmerka rokuronija za intubacijo.

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

Trajanje delovanja vzdrževalnih odmerkov 0,15 mg/kg rokuronijevega bromida bi lahko bilo nekoliko daljše ob uporabi enflurana in isoflurana za anestezijo pri geriatриčnih bolnikih in pri bolnikih z boleznijo jeter in/ali boleznijo ledvic (približno 20 minut) kot pri bolnikih brez prizadetosti funkcije organov za izločanje pod intravensko anestezijo (približno 13 minut) (glejte poglavje 4.2). Niso opazili kumulativnega učinka (progresivno podaljšanje trajanja delovanja) pri ponovnem vzdrževalnem odmerjanju priporočenih koncentracij.

Intenzivna nega

Po neprekinjeni infuziji na oddelku za intenzivno nego je čas povrnitve na vrednost razmerja štirih

stimulacij na 0,7 odvisen od ravni blokade ob koncu infuzije. Po neprekinjeni infuziji v trajanju 20 ur ali več se mediani (razpon) čas med povrnitvijo T_2 v nizu štirih stimulacij in povrnitvijo razmerja štirih stimulacij na 0,7 približa 1,5 (1-5) uram pri bolnikih, ki nimajo večorganske odpovedi, in 4 (1-25) uram pri bolnikih, ki imajo večorgansko odpoved.

Operacije srca in ožilja

Pri bolnikih, pri katerih je načrtovana operacija srca in ožilja, so najpogostejše spremembe srca in ožilja med nastopom maksimalne blokade, ki sledi dajanju odmerka 0,6–0,9 mg/kg rokuronijevega bromida, rahlo in klinično nepomembno povečanje srčnega utripa do 9 % ter povečanje srednjega arterijskega krvnega tlaka do 16 % kontrolnih vrednosti.

Izničenje mišične relaksacije

Uporaba zaviralcev acetilholinesteraze (neostigmin, piridostigmin ali edrofonij) ob povrnitvi T_2 ali ob prvih znakih kliničnega okrevanja 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-% IZ) razpolovni čas izločanja 73 (66–80) minut, (navidezni) 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. Rokuronij se izloča z urinom in žolčem. Izločanje z urinom v času 12 do 24 ur znaša približno 40 %. 9 dni po injiciranju radioaktivno označenega odmerka rokuronijevega bromida znaša izločanje radioaktivno označene snovi v povprečju 47 % z urinom in 43 % z blatom. Približno 50 % se izloči v obliki izhodne spojine.

Biotransformacija

Presnovkov v plazmi niso odkrili.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko rokuronijevega bromida pri pediatričnih bolnikih ($n = 146$), starih od 0 let 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 ($\text{l.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$) Volumen porazdelitve (l.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 (povprečje [SD]) pri značilnih pediatričnih bolnikih med anestezijo s sevofluranom in dušikvim oksidom (za uvajanje anestezije) ter izofluranom/dušikvim oksidom (za vzdrževanje anestezije)

Farmakokinetični parametri	Razpon starosti bolnikov				
	Donošeni novorojenčki (od 0 dni do 27 dni)	Dojenčki (od 28 dni do 2 meseca)	Malčki (od 3 mesece do 23 mesecev)	Otroci (od 2 let do 11 let)	Mladostniki (od 12 let 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 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 boleznimi jeter in/ali žolčnika in žolčevodov ter/ali okvaro ledvic

V nadzorovanih študijah je bil plazemski očistek pri geriatričnih bolnikih in pri bolnikih z motnjami delovanja ledvic zmanjšan, vendar v večini študij ni dosegel stopnje statistične značilnosti. Pri bolnikih z boleznimi jeter je bila srednji razpolovni čas izločanja podaljšan za 30 minut, medtem ko je bil srednji plazemski očistek zmanjšan za 1 ml/kg/min (glejte poglavje 4.2.).

Intenzivna nega

Kadar se daje kot neprekinjena infuzija za olajšanje umetnega predihavanja v trajanju 20 ur ali več, se srednji razpolovni čas izločanja in srednji (očitni) volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja povečata. V kontrolnih kliničnih študijah so opazili velike razlike med bolniki, povezane z naravo in obsegom (večkratnih) odpovedi organov ter individualnimi lastnostmi bolnikov. Pri bolnikih z večorgansko odpovedjo so opazili srednji (+SD) razpolovni čas izločanja 21,5 (+3,3) ur, (navidezni) volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 1,5 (+0,8) l/kg in plazemski očistek 2,1 (+0,8) ml/kg/min. (Glejte poglavje 4.2.)

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Ni ustreznega živalskega modela, ki bi posnemal običajno zelo kompleksno klinično situacijo bolnika na oddelku za intenzivno nego. Zato podatki o varnosti rokuronijevega bromida pri lajšanju umetnega predihavanja na intenzivni negi v glavnem temeljijo na rezultatih, pridobljenih v kliničnih študijah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

Rokuronijev bromid je fizikalno inkompatibilen z raztopinami naslednjih zdravil: amfotericin, amoksilin, azatioprin, cefazolin, kloksacilin, deksametazon, diazepam, enoksimon, eritromicin, famotidin, furosemid, hidrokortizon natrijev suksinat, insulin, intralipid, metohexital, metilprednizolon, prednizolon natrijev suksinat, tiopental, trimetoprim in vankomicin.

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

Če se rokuronijev bromid daje prek iste linije za infuzijo kot druga zdravila, je pomembno, da se linijo ustrezno splakne (npr. z 0,9 % NaCl) med dajanjem rokuronijevega bromida in zdravil, za katera je bila dokazana inkompatibilnost z rokuronijevim bromidom oziroma za katera združljivost z rokuronijevim bromidom ni bila dokazana.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala: 2 leti

Razredčeno zdravilo:

Po redčenju s tekočinami za infundiranje (glejte poglavje 6.6) je bila kemična in fizikalna stabilnost med uporabo dokazana za 72 ur pri temperaturi 30 °C.

Iz mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik. Običajno se ne sme preseči

24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C, razen če je redčenje potekalo v kontroliranih in potrjeno aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Shranjevanje zunaj hladilnika:

Rokuronijev bromid se lahko shrani zunaj hladilnika pri temperaturi do 25 °C za največ 12 tednov, po čemer ga je treba odvreči. Potem ko je bilo zdravilo shranjeno zunaj hladilnika, ga ne smemo več dati nazaj v hladilnik. Čas shranjevanja ne sme preseči roka uporabnosti.

Za pogoje shranjevanja po redčenju ali prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 ml raztopine v brezbarvni viali iz stekla (tipa I) z zamaškom iz bromobutilne gume in zaporko tipa »flip-off« iz aluminija.

Velikost pakiranja: 10 vial.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Za rokuronijev bromid v nazivnih koncentracijah 0,5 mg/ml in 2,0 mg/ml so dokazali združljivost z: 0,9 % NaCl, 5 % dekstrozo, 5 % dekstrozo v fiziološki raztopini, sterilno vodo za injekcije in Ringerjev laktat raztopino za infundiranje. Dajanje je treba začeti takoj po mešanju in zaključiti v 24 urah.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvija

Tel.: +371 67083320

E-pošta: kalceks@kalceks.lv

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

H/19/02574/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. 4. 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 27. 11. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27.07.2023