

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rocuronium bromide hameln 10 mg/ml injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml injekčného/infúzneho roztoku obsahuje 10 mg rokurónium-bromidu.

Každá injekčná liekovka s 2,5 ml obsahuje 25 mg rokurónium-bromidu.

Každá ampulka/injekčná liekovka s 5 ml obsahuje 50 mg rokurónium-bromidu.

Každá ampulka/injekčná liekovka s 10 ml obsahuje 100 mg rokurónium-bromidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok

Číry, bezfarebný až jemne hnedožltý roztok

pH roztoku: 3,8 až 4,2

Osmolalita: 270 – 310 mOsmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rokurónium-bromid je indikovaný u dospelých a pediatrických pacientov (od donosených novorodencov až po dospelých, (0 až < 18 rokov)) ako pomocný liek pri celkovej anestézii na uľahčenie tracheálnej intubácie počas bežného úvodu do anestézie a na uvoľnenie kostrového svalstva počas operácie.

U dospelých je rokurónium-bromid indikovaný na uľahčenie tracheálnej intubácie počas rýchleho úvodu do anestézie a tiež pre krátkodobé použitie ako pomocný liek na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) na uľahčenie intubácie a na mechanickú ventiláciu.

Pozri tiež časti 4.2 a 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Rovnako ako u ostatných neuromuskulárnych blokátorov je potrebné upraviť dávkovanie rokurónium-bromidu individuálne pre každého pacienta. Pri stanovení dávky je nutné vziať do úvahy spôsob anestézie, predpokladanú dĺžku operácie, spôsob sedácie, predpokladanú dĺžku umelej pľúcnej ventilácie, možnú interakciu s inými súčasne podávanými liekmi a stav pacienta. Na zhodnotenie

neuromuskulárnej blokády a priebehu zotavenia sa odporúča používať vhodnú metódu neuromuskulárneho monitoringu.

Inhalačné anestetiká zosilňujú neuromuskulárnu blokádu vyvolanú rokurónium-bromidom. Toto zosilnenie účinku sa stáva klinicky významné v priebehu anestézie, keď je dosiahnutá určitá koncentrácia prchavých anestetických látok v tkanivách. Dávkovanie má byť preto upravené tak, že budú podávané menšie udržiavacie dávky v menej častých intervaloch, alebo bude infúzia rokurónium-bromidu počas dlhotrvajúcich operácií (viac ako 1 hodina) podávaná pri inhalačnej anestézii nižšou rýchlosťou.

Nasledujúce odporúčané dávkovania môžu slúžiť ako všeobecné smernice pre tracheálnu intubáciu a svalovú relaxáciu pri krátkodobých až dlhodobých chirurgických zákrokoch u dospelých a pri použití na jednotke intenzívnej starostlivosti.

Tento liek je len na jednorazové použitie.

Chirurgické zákroky

Tracheálna intubácia:

Štandardná dávka na intubáciu počas rutinej anestézie je 0,6 mg rokurónium-bromidu na 1 kg telesnej hmotnosti. Po tejto dávke sú skoro všetci pacienti do 60 sekúnd uvedení do stavu, ktorý je vhodný na intubáciu. Na ľahšie navodenie stavu vhodného na intubáciu pri rýchlej indukcii anestézie sa odporúča dávka 1,0 mg rokurónium-bromidu na 1 kg telesnej hmotnosti. Po tejto dávke je väčšina pacientov uvedená do stavu vhodného na intubáciu do 60 sekúnd. Pokiaľ sa použije dávka 0,6 mg na 1 kg telesnej hmotnosti pri rýchlom úvode do anestézie, odporúča sa intubovať pacienta 90 sekúnd po podaní rokurónium-bromidu.

Udržiavacia dávka:

Odporúčaná udržiavacia dávka je 0,15 mg rokurónium-bromidu na 1 kg telesnej hmotnosti. Pokiaľ sa jedná o dlhotrvajúcu inhalačnú anestéziu dávka rokurónium-bromidu má byť znížená na 0,075 - 0,1 mg/kg telesnej hmotnosti.

Udržiavacie dávky je najvhodnejšie podať vtedy, keď úroveň šklbnutia bude zodpovedať 25 % úrovne kontrolného šklbnutia, alebo ak sú prítomné dve až tri reakcie a po štyroch stimuláciách (Train of Four stimulation - TOF).

Kontinuálna infúzia:

Ak je rokurónium-bromid podávaný kontinuálnou infúziou odporúča sa podať sýtiacu dávku 0,6 mg rokurónium-bromidu na 1 kg telesnej hmotnosti a hneď, ako začne neuromuskulárna blokáda odznievať, začať s podávaním infúzie. Rýchlosť infúzie má byť upravená tak, aby došlo k udržaniu úrovne šklbnutia na 10 % úrovne kontrolného šklbnutia, alebo aby sa po sérii štyroch stimulácií udržal počet jednej až dvoch reakcií.

U dospelých pacientov pri intravenózne anestézii sa rýchlosť infúzie potrebnej na udržanie neuromuskulárnej blokády na takejto úrovni pohybuje v rozmedzí od 0,3 - 0,6 mg/kg/h. Pri inhalačnej anestézii sa rýchlosť infúzie pohybuje v rozmedzí od 0,3 - 0,4 mg/kg/h.

Odporúča sa kontinuálne monitorovanie neuromuskulárnej blokády, pretože rýchlosť infúzie sa mení podľa individuálnych potrieb pacienta a podľa použitej metódy anestézie.

Dávkovanie u tehotných pacientok:

Odporúčaná dávka pacientkam podstupujúcim cisársky rez je iba 0,6 mg rokurónium-bromidu na 1 kg telesnej hmotnosti, keďže dávka 1,0 mg/kg telesnej hmotnosti nebola v tejto skupine študovaná.

Reverzibilita neuromuskulárnej blokády navodená neuromuskulárnymi blokátormi môže byť inhibovaná alebo nedostatočná u pacientok, ktoré dostávali soli magnézia v súvislosti s tehotenskou gestózou, pretože soli magnézia posilňujú neuromuskulárnu blokádu. Z tohto dôvodu u týchto pacientok musí byť dávkovanie rokurónium-bromidu znížené a titrované na reakciu šklbnutia.

Dávkovanie u pediatrických pacientov:

Pre novorodencov (0 – 28 dní), dojčatá (28 dní až 3 mesiace), batolátá (> 3 mesiace až 2 roky), deti (2 – 11 rokov) a dospelievajúcich (12 až 17 rokov) odporúčaná intubačná dávka počas rutínnej anestézie a udržiavacia dávka sú podobné ako u dospelých.

Doba trvania účinku jednej intubačnej dávky však môže byť dlhšia u novorodencov a dojčiat než u detí (pozri časť 5.1).

Na kontinuálnu infúziu u pediatrických pacientov, s výnimkou detí, sú rýchlosti infúzie rovnaké ako u dospelých. Pre deti môžu byť potrebné vyššie infúzne rýchlosti.

Preto je u detí odporúčaná rovnaká úvodná infúzna rýchlosť ako u dospelých, a tá má byť upravená na udržanie úrovne šklbnutia na 10 % úrovne kontrolného šklbnutia, alebo aby sa po sérii štyroch stimulácií udržal počet jednej až dvoch reakcií. Skúsenosť s rokurónium-bromidom pri rýchlom úvode do anestézie u pediatrických pacientov je obmedzená. Preto sa rokurónium-bromid neodporúča na uľahčenie podmienok na tracheálnu intubáciu počas rýchlej indukcie u pediatrických pacientov.

Dávkovanie u starších pacientov a pacientov s chorobou pečene a/alebo žlčových ciest a/alebo zlyhaním obličiek:

Štandardná dávka intubácie u starších pacientov a pacientov s chorobou pečene a/alebo žlčových ciest a/alebo zlyhaním obličiek počas rutínnej anestézie je 0,6 mg rokurónium-bromidu na 1 kg telesnej hmotnosti. Na rýchlu indukciu anestézie sa podáva dávka 0,6 mg na 1 kg telesnej hmotnosti u pacientov s predpokladaným predĺženým trvaním výkonu, avšak vhodné podmienky na intubáciu nemusia nastať po 90 sekundách po podaní rokurónium-bromidu. Bez ohľadu na použitú techniku anestézie odporúčaná udržiavacia dávka u týchto pacientov je 0,075 – 0,1 mg rokurónium-bromidu na 1 kg telesnej hmotnosti a odporúčaná rýchlosť infúzie 0,3 – 0,4 mg/kg/h (pozri tiež časť Kontinuálna infúzia).

Dávkovanie u pacientov s nadváhou a obezných pacientov:

U pacientov s nadváhou a obezitou (definovaných ako pacienti s telesnou hmotnosťou presahujúcou ideálnu hmotnosť o 30 % alebo viac) majú byť dávky znížené vzhľadom na podiel svalovej hmoty.

Zákroky na jednotke intenzívnej starostlivosti

Tracheálna intubácia

Pre tracheálnu intubáciu sa používajú rovnaké dávky, ktoré sú popísané vyššie pri chirurgických zákrokoch.

Spôsob podávania

Rocuronium bromide hameln 10 mg/ml sa podáva intravenózne (i.v.) buď ako bolus alebo v kontinuálnej infúzii (pozri tiež časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

Rokurónium-bromid je kontraindikovaný u pacientov s hypersenzitivitou na rokurónium-bromid alebo na bromidový ión, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Rocuronium bromide hameln 10 mg/ml má byť podávaný výlučne skúseným zdravotníckym personálom so skúsenosťami pri podávaní neuromuskulárnych blokátorov. Na endotracheálnu intubáciu a umelú pľúcnu ventiláciu musia byť vždy pripravené na okamžité použitie náležité vybavenie i personál.

Keďže rokurónium-bromid spôsobuje paralýzu dýchacieho svalstva, je u pacientov liečených týmto liekom nutné vykonávať podporu dýchania až do obnovenia spontánnej reakcie. Rovnako ako u všetkých neuromuskulárnych blokátorov je dôležité pripraviť sa na ťažkosti pri intubácii, obzvlášť vtedy, keď je použitý ako súčasť rýchlej indukcie anestézie.

Rovnako ako u iných neuromuskulárnych blokátorov aj u rokurónium-bromidu bola hlásená reziduálna kurarizácia. Na predchádzanie komplikáciám spôsobených reziduálnou kurarizáciou sa odporúča extubovať až po úplnom odznení neuromuskulárnej blokády pacienta. U geriatrických

pacientov (65 rokov alebo starší) môže existovať zvýšené riziko reziduálnej neuromuskulárnej blokády. Musia byť posúdené aj iné faktory, ktoré by mohli zapríčiniť reziduálnu kurarizáciu po extubácii v pooperačnej fáze (ako napríklad liekové interakcie alebo stav pacienta). Aj v prípade, že nie sú používané ako súčasť klinickej praxe, malo by sa zväžiť použitie látok s opačným účinkom (ako je sugamadex alebo inhibítory acetylcholinesterázy), najmä v prípadoch, v ktorých je vyššia pravdepodobnosť výskytu reziduálnej kurarizácie. Je nevyhnuté uistiť sa, že pacient dýcha spontánne, hlboko a pravidelne pred opustením operačnej sály po anestézii.

Po podaní neuromuskulárnych blokátorov môže nastať anafylaktická reakcia (pozri vyššie). Musia byť prijaté špeciálne opatrenia na liečbu týchto reakcií. Najmä v prípade už vyskytujúcich sa anafylaktických reakcií na neuromuskulárne blokátory, keďže na neuromuskulárne blokátory bola hlásená skrížená alergická reakcia.

Dávky rokurónium-bromidu vyššie ako 0,9 mg na 1 kg telesnej hmotnosti môžu zvýšiť rýchlosť činnosti srdca; tento účinok môže pôsobiť proti bradykardii, ktorú spôsobujú iné anestetiká alebo stimulácia nervu vaju.

Vo všeobecnosti, na jednotkách intenzívnej starostlivosti bola po dlhodobom používaní myorelaxancií zaznamenaná prolongovaná paralýza a/alebo slabosť kostrového svalstva. Preto sa veľmi odporúča monitorovanie neuromuskulárneho prenosu po celú dobu používania myorelaxancií, aby sa vopred zamedzilo možnému predĺženiu neuromuskulárnej blokády a/alebo predávkovaniu. Pacienti by tiež mali dostať vhodné analgetické a ukladňujúce prostriedky. Okrem toho sa majú myorelaxanciá titrovať individuálne, podľa odozvy pacienta. Titráciu môže vykonať iba skúsený kliník, alebo pod dohľadom skúsených lekárov - klinikov, ktorí sú oboznámení s účinkami a vhodnými technikami neuromuskulárneho monitorovania.

Vzhľadom k tomu, že rokurónium-bromid sa vždy používa s inými látkami a vzhľadom na možnosť výskytu malígnej hypertermie počas anestézie, a to aj v neprítomnosti známych spúšťacích látok, mali by lekári poznať včasné príznaky, potvrdenie diagnózy a liečenie malígnej hypertermie pred začiatkom anestézie. V štúdiách na zvieratách sa ukázalo, že rokurónium-bromid nie je spúšťacím faktorom pre malígnu hypertermiu. Po uvedení lieku na trh boli pozorované veľmi zriedkavé prípady malígnej hypertermie, avšak príčinná spojitosť s rokurónium-bromidom nebola potvrdená.

Po dlhodobom súčasnom podávaní nedepolarizujúcich neuromuskulárnych blokátorov a kortikosteroidov bola pravidelne hlásená myopatia. Preto sa doba súčasného podávania uvedených látok má znížiť na minimum (pozri časť 4.5).

Rokurónium-bromid sa má podávať len po úplnom zotavení z neuromuskulárnej blokády spôsobenej suxametóniom. Farmakokinetiku a/alebo farmakodynamiku rokurónium-bromidu môžu ovplyvňovať nasledovné podmienky:

Ochorenie pečene a/alebo žlčových ciest a zlyhanie obličiek

Rokurónium-bromid je vylučovaný močom a žlčou. Preto by mal byť používaný s opatrnosťou u pacientov s klinicky závažnými ochoreniami pečene a/alebo žlčníka a/alebo zlyhaním obličiek. U týchto pacientoch pri dávkach 0,6 mg rokurónium-bromidu na 1 kg telesnej hmotnosti bolo pozorované predĺženie účinku.

Predĺžená doba cirkulácie

Stavy spojené s predĺženou dobou krvného obehu ako sú kardiovaskulárne ochorenia, vysoký vek a edematózný stav vedúci k zvýšenému objemu distribúcie, môžu prispievať k spomaleniu nástupu účinku. Trvanie účinku sa môže tiež predĺžiť v dôsledku zníženého plazmatického klirensu.

Neuromuskulárne ochorenie

Rovnako ako iné neuromuskulárne blokátory má byť rokurónium-bromid používaný s veľkou opatrnosťou u pacientov s neuromuskulárnym ochorením alebo po poliomyelitíde, pretože v týchto prípadoch sa môže reakcia na neuromuskulárne blokátory podstatne zmeniť. Rozsah a charakter tejto zmeny sa môže značne rôzniť. U pacientov s myasténiou gravis alebo myastenickým (Eatonovým-Lambertovým) syndrómom môžu mať nízke dávky rokurónium-bromidu výrazné účinky a liek sa má preto titrovať podľa odozvy pacienta.

Hypotermia

Pri chirurgických zákrokoch vykonávaných v hypotermii je periférne relaxačný účinok rokurónium-bromidu zvýšený a jeho trvanie je predĺžené.

Obezita

Rovnako ako iné neuromuskulárne blokátory môže aj rokurónium-bromid vykazovať predĺženú dobu trvania účinku a predĺženú dobu spontánneho zotavenia u obéznych pacientov, ak sú podávané dávky vypočítané podľa skutočnej telesnej hmotnosti.

Popáleniny

Je známe, že u pacientov s popáleninami sa vytvára rezistencia na nedepolarizujúce neuromuskulárne blokátory. Preto sa odporúča titrovať dávku v závislosti od odozvy.

Stavy, ktoré môžu zosilniť účinok rokurónium-bromidu

Hypokaliémia (napríklad po ťažkom vracaní, hnačke alebo diuretickej liečbe), hypermagneziémia, hypokalcémia (po masívnych transfúziach), hypoproteínémia, dehydratácia, acidóza, hyperkapnia a kachexia.

Tam, kde je to možné, je preto nutné korigovať závažné elektrolytové poruchy, zmenené pH krvi alebo dehydratáciu.

Pediatrická populácia

Do úvahy majú byť brané rovnaké upozornenia a opatrenia ako pre dospelých.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

U nasledujúcich liekov bol dokázaný vplyv na intenzitu a/alebo dobu trvania účinku nedepolarizujúcich neuromuskulárných blokátorov:

Zosilnený účinok:

- inhalačné halogénové anestetiká zosilňujú neuromuskulárnu blokádu spôsobenú rokurónium-bromidom. Účinok je zjavný len pri udržiavacom dávkovaní (pozri časť 4.2). Zrušenie neuromuskulárnej blokády inhibítormi acetylcholinesterázy môže byť tiež inhibované
- vysoké dávky tiopentalu, metohexitalu, ketamínu, fentanylu, gama-hydroxybutyrátu, etomidátu a propofolu
- iné nedepolarizujúce neuromuskulárne blokátory
- predchádzajúce podanie suxametónia (pozri časť 4.4)
- dlhodobé súčasné podávanie kortikosteroidov a rokurónium-bromidu na jednotke intenzívnej starostlivosti môže spôsobiť predĺženie trvania neuromuskulárnej blokády alebo myopatiu (pozri časti 4.4 a 4.8).

Iné lieky:

- antibiotiká: aminoglykozidy, linkosamidy (napr. linkomycín a klindamycín), polypeptidové antibiotiká, acylamino-penicilínové antibiotiká, tetracyklíny, vysoké dávky metronidazolu.
- diuretiká, tiamín, inhibítory MAO, chinidín a jeho izomér chinín, protamín, adrenergne blokátory, soli magnézia, blokátory kalciových kanálov a soli lítia a lokálne anestetiká (lidokaín i.v., epidurálny bupivakaín) a akútne podávanie fenytoínu alebo betablokátorov.

Zoslabený účinok:

- neostigmín, pyridostigmín, edrofónium, aminopyridínové deriváty
- predchádzajúce dlhodobé podávanie kortikosteroidov, fenytoínu alebo karbamazepínu
- noradrenalín, azathioprin (len prechodný a obmedzený účinok), teofylín, chlorid vápenatý, chlorid draselný
- inhibítory proteázy (gabexát, ulinastatín)

Variabilný účinok:

Podanie iných nedepolarizujúcich neuromuskulárnych blokátorov v kombinácii s rokurónium-bromidom môže zmierniť alebo zosilniť neuromuskulárnu blokádu v závislosti od poradia podávania a použitého neuromuskulárneho blokátora.

Suxametónium podaný po podaní rokurónium-bromidu môže zmierniť alebo zosilniť účinok neuromuskulárnej blokády rokurónium-bromidu.

Účinok rokurónium-bromidu na iné lieky:

Kombinované použitie s lidokaínom môže spôsobiť urýchlenie nástupu účinku lidokaínu.

Rekurarizácia bola hlásená po pooperačnom podávaní: aminoglykozidov, linkosamidov, polypeptidových a acylamino-penicilínových antibiotík, chinidínu, chinínu a solí magnézia (pozri časť 4.4).

Pediatrickí pacienti

Neboli vykonané žiadne formálne interakčné štúdie. Vyššie uvedené interakcie u dospelých a ich osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní (pozri časť 4.4) by sa mali brať do úvahy aj u detských pacientov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku rokurónium-bromidu. Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame alebo nepriame škodlivé účinky týkajúce sa gravidity, embryonálneho/fetálneho vývinu, pôrodu alebo postnatálneho vývinu. Pri predpisovaní rokurónium-bromidu gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Cisársky rez

U pacientok podstupujúcich cisársky rez sa rokurónium-bromid môže použiť ako súčasť techniky rýchleho úvodu do anestézie, ak sa nepredpokladajú žiadne ťažkosti pri intubácii a podá sa dostatočná dávka anestetika alebo po intubácii uľahčenej suxametóniom. Preukázalo sa, že rokurónium-bromid podaný v dávkach 0,6 mg/kg je bezpečný u rodičiek podstupujúcich cisársky rez. Rokurónium-bromid nemá vplyv na Apgarovej skóre, svalový tonus plodu ani na kardiorespiračnú adaptáciu. Z vyšetrení vzoriek pupečníkovkej krvi je zrejmé, že dochádza iba k minimálnemu prestupu rokurónium-bromidu placentou, čo si nevyžaduje, aby sa sledovali klinické nežiaduce účinky u novorodencov.

Poznámka 1: Podanie dávok 1,0 mg/kg rokurónium-bromidu sa skúmalo počas rýchleho úvodu do anestézie, ale nie u rodičiek s cisárskym rezom. Preto sa v tejto skupine pacientok odporúča iba dávka 0,6 mg/kg.

Poznámka 2: Odoznenie neuromuskulárnej blokády vyvolanej neuromuskulárnymi blokátormi môže byť inhibované alebo nedostatočné u pacientok, ktoré užívajú soli magnézia na liečbu tehotenskej toxémie, pretože soli magnézia zvyšujú neuromuskulárnu blokádu. U týchto pacientok je preto potrebné znížiť dávkovanie rokurónium-bromidu a titrovať podľa intenzity reflexných zášklbov.

Dojčenie

Nie je známe, či sa rokurónium-bromid vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách ukázali len zanedbateľné množstvá rokurónium-bromidu v materskom mlieku zvierat. Rokurónium-bromid sa má podať dojčiacim ženám, iba ak ošetrojúci lekár rozhodne, že prínosy lieku prevažujú riziká. Po podaní jednotlivej dávky lieku sa odporúča dojčenie prerušiť na päťnásobok polčasu eliminácie rokurónium-bromidu, t.j. na 6 hodín po podaní lieku.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch rokurónium-bromidu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rokurónium-bromid má významný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Neodporúča sa používať potenciálne nebezpečné stroje alebo viesť vozidlo počas prvých 24 hodín po úplnom odznení účinku neuromuskulárnej blokády vyvolanej rokurónium-bromidom.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie nežiaduce účinky sú bolesť/reakcia v mieste vpichu, zmeny vo vitálnych funkciách a predĺžená neuromuskulárna blokáda. Najčastejšie závažné nežiaduce liekové reakcie hlásené počas sledovania po uvedení lieku na trh sú „anafylaktické a anafylaktoidné reakcie“ a sprievodné príznaky. Pozri tiež vysvetlivky pod tabuľkou.

Trieda orgánového systému podľa MedDRA	Preferenčný termín ¹		
	Menej časté/zriedkavé ² ($< 1/100$, $> 1/10\ 000$)	Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť Anafylaktická reakcia Anafylaktoidná reakcia Anafylaktický šok Anafylaktoidný šok	
Poruchy nervového systému		Ochabnutá paralýza	
Poruchy oka			Mydriáza ³ Fixované zrenice ³
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Tachykardia		Kounisov syndróm
Poruchy ciev	Hypotenzia	Kolaps cirkulácie a šok Sčervenanie	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Bronchospazmus	Apnoe Respiračné zlyhanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Angioneurotický edém Žihľavka Vyrážka Erytematózna vyrážka	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Svalová slabosť ⁴ Steroidová myopatia ⁴	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Neúčinnosť lieku Znížený účinok lieku/ terapeutickej odpovede Zvýšený účinok lieku / terapeutickej odpovede		

	Bolesť v mieste podania Reakcia v mieste podania		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Predĺžená nervovosvalová blokáda Oneskorené odoznenie anestézie	Ťažkosti s priechodnosťou dýchacích ciest počas anestézie	

¹ Frekvencie sú odhadmi vyvodenými z údajov získaných zo sledovania po uvedení lieku na trh a z údajov zo všeobecnej literatúry.

² Údaje zo sledovania po uvedení lieku na trh neposkytujú presné hodnoty výskytu. Z tohto dôvodu bola hlásená frekvencia rozdelená do dvoch, a nie do piatich skupín.

³ V kontexte potenciálneho zvýšenia priepustnosti alebo ohrozenia integrity hematoencefalickej bariéry (BBB).

⁴ po dlhodobom používaní na JIS

***Doplňujúce informácie o nežiaducich reakciách:**

Anafylaktická reakcia

Pri neuromuskulárnych blokátoroch vrátane rokurónium-bromidu sa hlásili závažné anafylaktické reakcie, hoci veľmi zriedkavo.

Anafylaktické/anafylaktoidné reakcie sú: bronchospazmus, kardiovaskulárne zmeny (napr. hypotenzia, tachykardia, kolaps cirkulácie – šok) a zmeny na koži (napr. angioedém, žihľavka). Tieto reakcie boli v niektorých prípadoch smrteľné. Vzhľadom na možnú závažnosť týchto reakcií, sa má vždy predpokladať ich výskyt a majú sa podniknúť nevyhnutné opatrenia.

Lokálne reakcie v mieste vpichu

Pri rýchlom navodení anestézie bola zaznamenaná bolesť pri injekcii najmä pokiaľ ešte pacient nestratil celkom vedomie a zvlášť pri použití propofolu ako indukčného činidla. V klinických štúdiách bola bolesť pri podaní injekcie zaznamenaná u 16 % pacientov, ktorí podstúpili rýchle navodenie anestézie s použitím propofolu a u menej ako 0,5 % pacientov, ktorí podstúpili rýchle navodenie anestézie s použitím fentanylu a tiopentalu.

Zvýšená hladina histamínu

Keďže je známe, že neuromuskulárne blokátory môžu indukovať uvoľnenie histamínu a to lokálne i systémovo, môže sa pri ich podávaní vyskytnúť svrbenie a erytematózna reakcia v mieste vpichu a/alebo všeobecné histaminoidné (anafylaktoidné) reakcie ako bronchospazmus a kardiovaskulárne zmeny, napr. hypotenzia a tachykardia, preto by mali byť vždy brané do úvahy pri podávaní týchto liekov. Po podaní rokurónium-bromidu boli hlásené veľmi zriedkavo vyrážka, exantém, žihľavka, bronchospazmus a hypotenzia.

Klinické štúdie ukázali len veľmi malé zvýšenie hladiny histamínu v plazme po podaní rýchleho bolusu 0,3 – 0,9 mg rokurónium-bromidu na 1 kg telesnej hmotnosti.

Predĺžená neuromuskulárna blokáda

Najčastejší nežiaduci účinok v skupine nedepolarizujúcich blokátorov je predĺženie farmakologického účinku blokátora za potrebnú časovú hranicu. Tento nežiaduci účinok sa môže meniť počnúc od oslabenia kostrového svalstva až po ťažkú a predĺženú paralýzu kostrového svalstva, ktorá spôsobuje respiračnú nedostatočnosť alebo apnoe.

Myopatia

Myopatia bola hlásená po použití rôznych neuromuskulárnych blokátorov na JIS v kombinácii s kortikosteroidmi (pozri časť 4.4).

Pediatrickí pacienti

Meta-analýza 11 klinických štúdií u pediatrických pacientov (n=704) s rokurónium-bromidom (až 1 mg/kg) ukázala, že tachykardia bola identifikovaná ako nežiaduca reakcia s frekvenciou 1,4 %.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania a predĺženej neuromuskulárnej blokády sa má pokračovať vo ventilácii pacienta a jeho sedácii. V tejto situácii sú dve možnosti na reverziu neuromuskulárnej blokády: (1) U dospelých, na reverziu intenzívnej (silnej) a hlbkej blokády sa môže použiť sugamadex. Dávka sugamadexu, ktorá sa má podať, závisí od miery neuromuskulárnej blokády. (2) Hneď ako nastane spontánne odoznenie, môže sa použiť inhibítora acetylcholinesterázy (napr. neostigmín, edrofónium, pyridostigmín) alebo sugamadex a má sa podávať v primeraných dávkach. V prípade, že podanie inhibítora acetylcholinesterázy neodvráti neuromuskulárne účinky rokurónium-bromidu, musí sa pokračovať vo ventilácii až do obnovenia spontánneho dýchania. Podávanie opakovaných dávok inhibítora acetylcholinesterázy môže byť nebezpečné.

V štúdiách na zvieratách sa závažná depresia kardiovaskulárnych funkcií, ktorá v konečnom dôsledku viedla ku kolapsu srdca nevyskytla, kým sa nepodala kumulovaná dávka 750 x ED₉₀ (135 mg na kg telesnej hmotnosti).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: myorelaxanciá, periférne pôsobiace látky, iné kvartérne amóniové zlúčeniny. ATC kód: M03AC09

Farmakodynamika

Rokurónium-bromid je stredne pôsobiaci, nedepolarizujúci neuromuskulárny blokátor s rýchlym nástupom účinku, ktorý má všetky charakteristické farmakologické vlastnosti tohto typu liekov (kurareformných). Mechanizmus účinku spočíva v konkurencii na nikotínových cholínových receptoroch koncovej platničky motorického nervu. Táto akcia je antagonizovaná inhibítormi acetylcholinesterázy, ako sú neostigmín, edrofónium a pyridostigmín.

ED₉₀ (dávka potrebná na vyvolanie 90 % zníženia svalového šklbnutia palca po stimulácii ulnárneho nervu) je počas balansovanej anestézie približne 0,3 mg rokurónium-bromidu na 1 kg telesnej hmotnosti. ED₉₅ u dojčiat je nižšia ako u dospelých a detí (0,25; 0,35 a 0,40 mg/kg v uvedenom poradí).

Rutinná prax

Počas 60 sekúnd po intravenóznom podaní 0,6 mg rokurónium-bromidu na 1 kg telesnej hmotnosti (2 x ED₉₀ pri balansovanej anestézii) môžu byť dosiahnuté podmienky vhodné na intubáciu skoro u všetkých pacientov. U 80 % týchto pacientov boli podmienky intubácie hodnotené ako vynikajúce. Počas 2 minút nastáva celková paralýza svalstva vhodná na akýkoľvek typ zákroku. Klinická doba trvania účinku (doba do spontánneho zotavenia na 25 % úrovne kontrolných svalových šklbnutí) je s touto dávkou 30 - 40 minút. Celková doba trvania (doba do spontánneho zotavenia na 90 % úrovne kontrolných svalových šklbnutí) je 50 minút. Priemerná doba spontánneho obnovenia svalového šklbnutia z 25 % na 75 % (index obnovy) po jednorazovej dávke 0,6 mg rokurónium-bromidu na 1 kg telesnej hmotnosti je 14 minút.

S nižšími dávkami 0,3 - 0,45 mg rokurónium-bromidu na 1 kg telesnej hmotnosti (1 - 1 ½ x 2 x ED₉₀) je nástup účinku pomalší a dĺžka trvania účinku kratšia (13 - 26 min). Pri vyšších dávkach 2 mg/kg je

trvanie účinku 110 minút. Po podaní 0,45 mg rokurónium-bromidu na 1 kg telesnej hmotnosti je prijateľný stav na intubáciu dosiahnutý po 90 sekundách.

Naliehavá intubácia

Pri rýchlom navodení anestézie sa dosiahne adekvátny stav na intubáciu za 60 sekúnd po podaní 1,0 mg rokurónium-bromidu na 1 kg telesnej hmotnosti u 93 % pacientov pri propofolovej anestézii a u 96 % fentanyl/tiopentalovej anestézii. Z toho sú podmienky u 70 % pacientov hodnotené ako vynikajúce. Klinické trvanie účinku sa pri tejto dávke blíži k jednej hodine, kedy je možné neuromuskulárnu blokádu bezpečne zrušiť. Pri rýchlom navodení anestézie po podaní 0,6 mg rokurónium-bromidu na 1 kg telesnej hmotnosti je stav vhodný na intubáciu dosiahnutý za 60 sekúnd u 81 % pacientov, ktorí dostali propofol a u 75 % pacientov, ktorí dostali fentanyl/tiopental. Dávkami vyššími ako 1,0 mg rokurónium-bromidu na 1 kg telesnej hmotnosti nedochádza k podstatnému zlepšeniu podmienok na intubáciu, avšak predĺži sa doba trvania účinku. Dávky vyššie ako 4 x ED₉₀ sa neskúmali.

Jednotka intenzívnej starostlivosti

Používanie rokurónium-bromidu na jednotke intenzívnej starostlivosti bolo sledované v dvoch otvorených štúdiách. Celkovo 95 pacientov podstúpilo liečbu s počiatočnou dávkou 0,6 mg rokurónium-bromidom na kilogram telesnej hmotnosti s následnou kontinuálnou infúziou v dávke 0,2 - 0,5 mg/kg/h počas prvej hodiny podávania až po dosiahnutie úrovne šklbnutia 10 % alebo po znovuobjavenie 1 - 2 šklbnutí po sérii štyroch stimulácií (TOF). Dávky boli titrované individuálne. V nasledujúcich hodinách boli dávky znížené až pod úroveň sledovania TOF stimulácií. Podávanie bolo pozorované až počas 7 dní.

Dosiahla sa primeraná neuromuskulárna blokáda, ale bola pozorovaná vysoká variabilita medzi pacientmi v hodinových infúziách a predĺženie doby zotavenia z neuromuskulárnej blokády.

Čas na zotavenie zo série štyroch stimulácií (TOF) na hodnotu 0,7 nekoreluje signifikantne k celkovému trvaniu infúzie rokurónium-bromidu. Po kontinuálnej infúzii trvajúcej 20 hodín alebo viac je priemerná doba trvania (rozpätie) medzi návratom T₂ po sérii štyroch stimulácií a obnovením pomeru odpovedí po sérii štyroch stimulácií na hodnotu 0,7 u pacientov bez mnohopočetného zlyhania orgánov medzi 0,8 až 12,5 hodín a u pacientov s mnohopočetným orgánovým zlyhaním 1,2 – 25,5 hodín.

Pediatrickí pacienti

Stredná doba nástupu účinku u dojčiat, batoliat a detí pri intubačnej dávke 0,6 mg/kg-1 je o niečo kratšia než u dospelých. Porovnanie v rámci pediatrických vekových skupín ukázalo, že stredná doba nástupu účinku u novorodencov a dospelievajúcich (1 min.) je o niečo dlhšia než u dojčiat, batoliat a detí (0,4; 0,6 resp. 0,8 min.). V porovnaní s dojcami a dospelými býva doba na relaxáciu a zotavenie u detí kratšia. Porovnanie v rámci pediatrických vekových skupín ukázalo, že stredná doba do obnovenia výskytu T₃ bola u novorodencov a dojčiat o niečo dlhšia (56,7 resp. 60,7 min.) než u batoliat, detí a dospelievajúcich (45,3; 37,6 resp. 42,9 min.).

Stredná doba (SD) nástupu účinku a klinické trvanie po podaní 0,6 mg/kg počiatočnej intubačnej dávky rokurónium-bromidu počas anestézie sevofluranom/oxidom dusným a isofluranom/oxidom dusným (udržiavacia) v skupine pediatrických pacientov (PP).*

	Doba do max. zablokovania** (min)	Doba do obnovenia výskytu T ₃ ** (min)
Novorodenci (0 – 27 dní) n=10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
Dojčatá (28 dní – 2 mesiace) n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52) n=11
Batoľatá (3 – 23 mesiacov) n=30	0,59 (0,27) n=28	45,46 (12,94) n=27
Deti (2 – 11 rokov)	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)

n=34	n=34	
Dospievajúci (12 – 17 rokov) n=31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n=30

* Dávka rokurómiumbromidu podaná počas 5 sekúnd.

** Počítaná od ukončenia podania intubačnej dávky rokurónium-bromidu.

Geriatrickí pacienti a pacienti s ochorením pečene a/alebo žlčových ciest a/alebo zlyhaním obličiek
Doba účinku udržiavacích dávok 0,15 mg rokurónium-bromidu na 1 kg telesnej hmotnosti môže byť o niečo dlhšia pri použití enfluranovej a isofluranovej anestézie u geriatrických pacientov a u pacientov s ochorením pečene alebo obličiek (približne 20 minút) než pri intravenózne anestézii u pacientov bez poškodenia funkcie vylučovacích orgánov (približne 13 minút). Pri opakovanom podávaní udržiavacích dávok v odporúčanej výške nebola pozorovaná kumulácia účinku (progressívne predĺženie trvania účinku).

Kardiovaskulárne zákroky

Pri chirurgickom zákroku na kardiovaskulárnom aparáte sú počas nástupu maximálnej blokády po podaní 0,6 - 0,9 mg rokurónium-bromidu na 1 kg telesnej hmotnosti najčastejšími kardiovaskulárnymi zmenami ľahké a klinicky nevýznamné zrýchlenie srdcovej činnosti až o 9 % a vzostup stredného arteriálneho tlaku krvi až o 16 % oproti kontrolným hodnotám.

Antagonisti

Podanie inhibítorov acetylcholinesterázy ako sú neostigmín, pyridostigmín alebo edrofonium, pôsobí antagonisticky proti rokurónium-bromidu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia a eliminácia

Po intravenóznom podaní jednorazovej bolusovej dávky rokurónium-bromidu časový priebeh koncentrácie v plazme sa dosahuje v troch exponenciálnych fázach. Stredný polčas eliminácie (95 % CI) u normálnych dospelých je 73 (66-80) minút, (zdanlivý) distribučný objem v rovnovážnom stave je 203 (193-214) ml/kg a plazmatický klírens dosahuje 3,7 (3,5-3,9) ml/kg/min.

Plazmatický klírens u geriatrických pacientov a pacientov s poškodením obličiek je mierne znížený v porovnaní s mladšími pacientmi s funkčnými obličkami. U pacientov s ochorením pečene je stredný polčas eliminácie predĺžený o 30 minút a stredný plazmatický klírens je znížený o 1 ml/kg/min. (pozri tiež časť 4.2).

Pri podávaní kontinuálnou infúziou na uľahčenie mechanickej ventilácie po dobu 20 hodín a viac sú stredný polčas eliminácie a stredný (zdanlivý) distribučný objem v rovnovážnom stave zvýšené. Kontrolované klinické štúdie dokázali vysokú interindividuálnu variabilitu, ktorá sa vzťahuje na druh a rozsah (mnohopočetného) orgánového zlyhania a individuálne vlastnosti pacienta. U pacientov s mnohopočetným orgánovým zlyhaním bol zistený stredný polčas eliminácie (\pm SD) 21,5 (\pm 3,3) hodín, (zdanlivý) distribučný objem v rovnovážnom stave 1,5 (\pm 0,8) l/kg a plazmatický klírens 2,1 (\pm 0,8) ml/kg/min.

Rokurónium-bromid sa vylučuje močom a žlčou. Za 12 – 24 hodín sa exkrécia v moči blíži 40 %. Po injekcii rádioizotopom značenej dávky rokurónium-bromidu je po 9 dňoch 47 % izotopu vylúčených močom a 43 % stolicou. Približne 50 % znovu nadobudne podobu rokurónium-bromidu.

Biotransformácia

V plazme sa nenachádzajú žiadne metabolity.

Pediatrickí pacienti

Farmakokinetika rokurónium-bromidu u pediatrických pacientov (n=146) vo vekovom rozmedzí od 0 do 17 rokov bola hodnotená na základe populačnej analýzy sumárnych farmakokinetických dátových súborov získaných z dvoch klinických štúdií o anestézii sevofluranom (počiatočná) a

isofluranom/oxidom dusným (udržiavacia). Zistilo sa, že všetky farmakokinetické parametre sú lineárne úmerné telesnej hmotnosti, ako ukazuje podobný klírens (l/kg/h). Distribučný objem (l/kg) a polčas eliminácie (h) s vekom (rokmi) klesá. Farmakokinetické parametre typickej pediatrickej populácie v každej vekovej skupine sú uvedené nižšie:

Odhadované PK (farmakokinetické) parametre rokurónium-bromidu u typických pediatrických pacientov počas anestézie sevofluranom a oxidom dusným (indukcia) a isofluranom/oxidom dusným (udržiavacia anestézia).

Parametre PK	Vekové rozmedzie pacientov				
	Donosení novorodenci (0 – 27 dní)	Dojčatá (28 dní až 2 mesiace)	Batoľatá (3 – 23 mesiacov)	Deti (2 – 11 rokov)	Dospievajúci (12 – 17 rokov)
CL (l/kg/h)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Distribučný objem (l/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
$t_{1/2\beta}$ (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí na základe štandardných štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, reprodukčnej toxicity a vývinu.

Štúdie karcinogenity s rokurónium-bromidom neboli vykonané.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

voda na injekcie
kyselina octová, ľadová (na úpravu pH)
chlorid sodný
octan sodný, trihydrát

6.2 Inkompatibility

Bola dokázaná fyzikálna inkompatibilita pre rokurónium-bromid po pridaní do roztokov obsahujúcich nasledujúce liečivá: amfotericín, amoxicilín, azatioprín, cefazolín, kloxacilín, dexametazón, diazepam, enoximon, erytromycín, famotidín, furosemid, sodná soľ hydrokortizón sukcinátu, inzulín, intralipid, metohexital, metylprednizolón, sodná soľ prednizolón sukcinátu, tiopental, trimetoprim a vankomycín. Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená ampulka/ injekčná liekovka: 3 roky

Otvorená ampulka/ injekčná liekovka: Liek má byť použitý okamžite po otvorení.

Po zriedení:

Bola dokázaná chemická a fyzikálna stabilita zriedeného 5,0 mg/ml a 0,1 mg/ml roztoku (riedený s infúznymi roztokmi 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného a 50 mg/ml (5 %) glukózy) počas 24 hodín pri izbovej teplote a na svetle v skle, PE a PVC.

Z mikrobiologického hľadiska má byť liek použitý okamžite. V prípade, že nie je použitý okamžite je doba a podmienky uchovávania pred podaním na zodpovednosti používateľa.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Uchovávanie mimo chladničky:

Rocuronium bromide hameln 10 mg/ml môže byť tiež uchovávaný mimo chladničky pri teplote do 30 °C maximálne 12 týždňov, potom má byť zlikvidovaný. Tento liek nemá byť umiestnený späť do chladničky, ak už bol skladovaný mimo. Doba uchovávania nesmie prekročiť dobu použiteľnosti. Podmienky na uchovávanie po nariedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebné sklenené ampulky (typ I) s obsahom 5 ml alebo 10 ml.

Bezfarebné sklenené injekčné liekovky (typ I) s chlórbutylovou zátkou a hliníkovým uzáverom.

Obsah injekčných liekoviek: 2,5 ml; 5 ml alebo 10 ml.

Veľkosti balenia:

Balenie po 5 a 10 injekčných liekoviek s obsahom 2,5 ml.

Balenie po 5, 10 a 12 ampuliek/ injekčných liekoviek s obsahom 5 ml.

Balenie po 5, 10 a 12 injekčných liekoviek s obsahom 10 ml.

Balenie po 5 a 10 ampuliek s obsahom 10 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek má byť zlikvidovaný.

Roztok pred použitím vizuálne prekontrolujte. Len číre roztoky bez častíc majú byť použité.

Rocuronium bromide hameln 10 mg/ml je kompatibilný s infúznymi roztokmi: 9 mg/ml (0,9 %) chloridom sodným a 50 mg/ml (5 %) glukózou.

Ak je rokurónium-bromid podávaný pomocou rovnakého infúzneho setu s inými liekmi, je nevyhnuté, aby bol infúzny set dostatočne prepláchnutý (napríklad infúznym roztokom 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného) medzi podaním rokurónium-bromidu a liekom, u ktorého bola dokázaná inkompatibilita s rokurónium-bromidom alebo u ktorého kompatibilita s rokurónium-bromidom nebola stanovená.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

63/0188/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23.06.2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19.01.2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2024