

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Rokuronijev bromid Kalceks 10 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 10 mg rokuronijevog bromida.

Svaka bočica s 5 ml otopine sadrži 50 mg rokuronijevog bromida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 1 ml otopine sadrži 1,64 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Bistra bezbojna do žućkasta otopina bez vidljivih čestica.

pH otopine je: 3,8-4,2

Osmolalnost otopine je približno 280 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rokuronijev bromid je indiciran u odraslih i pedijatrijskih bolesnika (od donešene novorođenčadi do adolescenata [0 do <18 godina starosti]) kao dodatak općoj anesteziji za olakšavanje endotrahealne intubacije tijekom rutinskog uvođenja u anesteziju i da bi se izazvala relaksacija poprečno prugaste muskulature tijekom kirurškog zahvata. U odraslih, rokuronijev bromid je također indiciran za olakšavanje intubacije tijekom uvođenja u anesteziju u brzom slijedu i kao dodatak za olakšavanje intubacije i mehaničke ventilacije u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kao i druge neuromuskularne blokatore, rokuronijev bromid treba primijeniti, ili nadzirati primjenu, samo iskusni kliničar koji je upoznat s djelovanjem i uporabom ovih lijekova.

Kao i kod drugih neuromuskularnih blokatora, doziranje rokuronijevog bromida mora biti individualno za svakog bolesnika. U određivanju doze mora se uzeti u obzir vrsta anestezije i očekivano trajanje kirurškog zahvata, način sedacije i očekivano trajanje mehaničke ventilacije, moguće interakcije s drugim lijekovima koji se istodobno primjenjuju te opće stanje bolesnika.

Za procjenu neuromuskularnog bloka i oporavka, preporuča se uporaba odgovarajuće instrumentalne tehnike koja prati neuromuskularne funkcije.

Inhalacijski anestetici pojačavaju učinak neuromuskularnog bloka rokuronijevog bromida. To pojačavanje postaje klinički značajno tijekom anestezije, kada inhalacijski anestetici u tkivima postignu koncentracije potrebne za to međudjelovanje. Stoga se doza rokuronijevog bromida mora prilagoditi tako da se primjenjuju manje doze održavanja u manje učestalim intervalima ili da se uspori intravenska infuzija rokuronijevog bromida tijekom dugotrajnih zahvata (dulje od 1 sata) pod inhalacijskom anestezijom (vidjeti dio 4.5).

U odraslih bolesnika, sljedeće preporuke za doziranje mogu poslužiti kao opće smjernice za endotrahealnu intubaciju i mišićnu relaksaciju tijekom kirurških zahvata kratkog do dugog trajanja kao i za uporabu u jedinici intenzivnog liječenja.

Kirurški zahvati

Endotrahealna intubacija

Standardna intubacijska doza tijekom rutinske anestezije je 0,6 mg/kg rokuronijevog bromida, nakon koje se u prvih 60 sekundi uspostave odgovarajući uvjeti za intubaciju u skoro svih bolesnika. Doza rokuronijevog bromida od 1,0 mg/kg preporuča se za olakšavanje uvjeta endotrahealne intubacije tijekom uvođenja u anesteziju u brzom slijedu, nakon koje se u prvih 60 sekundi uspostave odgovarajući uvjeti za intubaciju u skoro svih bolesnika. Ako se koristi doza rokuronijevog bromida od 0,6 mg/kg za uvođenje u anesteziju u brzom slijedu, preporuča se bolesnika intubirati 90 sekundi nakon primjene rokuronijevog bromida.

Za primjenu rokuronijevog bromida tijekom uvođenja u anesteziju u brzom slijedu u bolesnika u kojih se izvodi carski rez vidjeti dio 4.6.

Veće doze

U slučaju potrebe za odabirom većih doza u pojedinim bolesnika, klinička ispitivanja nisu ukazala na povezanost početnih doza rokuronijevog bromida do 2 mg/kg s učestalijim ili težim kardiovaskularnim učincima. Primjena ovih visokih doza rokuronijevog bromida skraćuje vrijeme nastupa djelovanja i produljuje djelovanje (vidjeti dio 5.1).

Doza održavanja

Preporučena doza održavanja je 0,15 mg/kg rokuronijevog bromida; u slučaju dugotrajne inhalacijske anestezije dozu treba smanjiti na 0,075-0,1 mg/kg rokuronijevog bromida. Dozu održavanja najbolje je primijeniti kada se postigne 25%-tni oporavak amplitude trzaja u odnosu na kontrolnu vrijednost, ili kada su prisutna 2 do 3 odgovora na niz od 4 stimulacije.

Kontinuirana infuzija

Ako se rokuronijev bromid primjenjuje u kontinuiranoj infuziji, preporuča se dati početnu dozu od 0,6 mg/kg rokuronijevog bromida te nakon početka oporavka neuromuskularnog bloka početi davati infuziju. Brzina infuzije mora se prilagoditi tako da se amplituda trzaja održava na 10% u odnosu na kontrolnu vrijednost, ili da se postigne 1 do 2 odgovora na niz od četiri stimulacije. U odraslih, tijekom intravenske anestezije, brzina infuzije potrebna za održavanje neuromuskularnog bloka na ovoj razini kreće se od 0,3-0,6 mg/kg/h (300-600 mikrograma/kg/h), dok se tijekom inhalacijske anestezije kreće u rasponu od 0,3-0,4 mg/kg/h. Preporuča se kontinuirano praćenje neuromuskularnog bloka, jer se potrebna brzina razlikuje od bolesnika do bolesnika kao i obzirom na vrstu primijenjene anestezije.

Pedijatrijska populacija

Za novorođenčad (u dobi od 0-27 dana), dojenčad (28 dana-2 mjeseca), mlađu djecu (3-23 mjeseca), stariju djecu (2-11 godina) i adolescente (12-17 godina) preporučena intubacijska doza tijekom rutinske anestezije kao i doza održavanja slične su onima u odraslih osoba.

Međutim, trajanje djelovanja pojedinačne intubacijske doze bit će dulje u novorođenčadi i dojenčadi nego u djece (vidjeti dio 5.1).

U slučaju kontinuirane infuzije u pedijatriji, brzina infuzije, osim u starije djece (2-11 godina), ista je kao u odraslih osoba. Za djecu od 2-11 godina starosti bi mogla biti potrebna veća brzina infuzije.

Stoga se za stariju djecu (2-11 godina) preporuča ista početna brzina infuzije kao i u odraslih osoba, koju onda treba prilagoditi kako bi se amplituda trzaja održavala na 10% u odnosu na kontrolnu vrijednost, ili da se održava 1 do 2 odgovora na niz od četiri stimulacije tijekom kirurškog zahvata.

Iskustvo s rokuronijevim bromidom u slučaju indukcije u brzom slijedu kod pedijatrijskih bolesnika je ograničeno. Stoga se rokuronijev bromid ne preporuča za olakšavanje uvjeta endotrahealne intubacije tijekom uvođenja u anesteziju u brzom slijedu u pedijatrijskih bolesnika.

Stariji bolesnici i bolesnici s oštećenjem funkcije jetre i/ili žučnih puteva i/ili zatajenjem bubrega
Standardna intubacijska doza u starijih bolesnika i bolesnika s bolestima jetre i/ili žučnih puteva i/ili zatajenjem bubrega tijekom rutinske anestezije je 0,6 mg/kg rokuronijevog bromida. Za uvođenje u anesteziju u brzom slijedu u bolesnika u kojih se očekuje produljeno djelovanje treba razmotriti primjenu doze od 0,6 mg/kg. Bez obzira na primijenjenu tehniku anestezije, preporučena doza održavanja u tih bolesnika je 0,075-0,1 mg/kg rokuronijevog bromida i preporučena brzina infuzije je 0,3-0,4 mg/kg/h (vidjeti Kontinuirana infuzija). (Vidjeti također dio 4.4).

Bolesnici s prekomjernom tjelesnom težinom i pretili bolesnici

Kod primjene u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilih bolesnika (bolesnici čija je tjelesna težina 30% ili više iznad idealne tjelesne težine) doze se moraju smanjiti uzimajući u obzir idealnu tjelesnu težinu.

Postupci u jedinicama intenzivnog liječenja

Endotrahealna intubacija

Za endotrahealnu intubaciju trebaju se primijeniti iste doze kako je prethodno opisano za kirurške zahvate.

Doza održavanja

Preporuča se primjena početne doze rokuronijevog bromida od 0,6 mg/kg, iza koje slijedi kontinuirana infuzija čim se amplituda trzaja vrati na 10%, ili se javi 1 do 2 trzaja na niz od 4 stimulacije. Doza se uvijek mora postupno podešavati do postizanja učinka u svakog bolesnika ponaosob. Preporučena početna brzina infuzije za održavanje neuromuskularnog bloka od 80-90% (1 do 2 trzaja na niz od 4 stimulacije) u odraslih bolesnika iznosi 0,3-0,6 mg/kg/h tijekom prvog sata primjene, a tijekom sljedećih 6-12 sati treba je sniziti, prema individualnom odgovoru. Nakon toga, zahtjevi za individualnom dozom ostaju relativno konstantni.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima ustanovljene su velike razlike među bolesnicima u brzini infuzije u satu, s prosječnom brzinom infuzije od 0,2-0,5 mg/kg/h ovisno o prirodi i opsegu zatajenja jednog ili više organa, istodobnoj primjeni drugih lijekova i individualnim osobinama bolesnika. Kako bi se omogućila optimalna individualna kontrola bolesnika, izričito se preporuča praćenje neuromuskularnog prijenosa podražaja. Ispitivana je primjena do 7 dana.

Posebne populacije

Rokuronijev bromid se ne preporuča za olakšavanje mehaničke ventilacije u intenzivnoj njezi u pedijatrijskih bolesnika i bolesnika starije dobi zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Način primjene

Rokuronijev bromid se primjenjuje intravenski kao bolus injekcija ili kao kontinuirana infuzija (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na rokuronij, bromide ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Budući da rokuronijev bromid uzrokuje paralizu dišnih mišića, potrebno je obvezno provoditi ventilaciju bolesnika koji primaju ovaj lijek, do ponovne uspostave adekvatnog spontanog disanja. Kao i u slučaju drugih neuromuskularnih blokatora, važno je predvidjeti teškoće intubacije, posebno kada se primjenjuje kao dio tehnike uvođenja u anesteziju u brzom slijedu.

Kao i u slučaju drugih neuromuskularnih blokatora, kod rokuronijevog bromida je zabilježen rezidualni neuromuskularni blok. U svrhu sprječavanja komplikacija do kojih dolazi zbog rezidualnog neuromuskularnog bloka, preporuča se ekstubirati samo nakon što se bolesnik dobro oporavio od neuromuskularnog bloka. U starijih bolesnika (65 godina i starijih) rizik od rezidualnog neuromuskularnog bloka mogao bi biti povećan. Treba uzeti u obzir i druge čimbenike koji mogu uzrokovati rezidualni neuromuskularni blok nakon ekstubacije u postoperacijskom razdoblju (kao što su interakcije lijekova ili stanje bolesnika). Ako se ne koriste kao dio standardne kliničke prakse, treba razmotriti primjenu sugamadeksa ili drugog lijeka za reverziju neuromuskularnog bloka (npr. inhibitora acetilkolinesteraze), osobito u slučajevima gdje je veća vjerojatnost nastupa rezidualnog neuromuskularnog bloka.

Primjećena je visoka stopa križne preosjetljivosti kod neuromuskularnih blokatora. Stoga ukoliko je moguće potrebno je isključiti preosjetljivost na druge neuromuskularne blokatore prije uporabe rokuronij bromida. Rokuronij bromid trebalo bi primjenjivati kod takvih pacijenata samo kada je apsolutno neophodno. Pacijenti koji su iskusili alergijsku reakciju u općoj anesteziji trebali bi se potom testirati na preosjetljivost na ostale neuromuskularne blokatore.

Rokuronij može povećati srčanu frekvenciju.

Općenito, nakon dugotrajne primjene neuromuskularnih blokatora u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL), zabilježena je produljena paraliza i/ili slabost skeletne muskulature. Kako bi se spriječilo moguće produljenje neuromuskularnog bloka i/ili predoziranje, izričito se preporuča praćenje neuromuskularnog prijenosa podražaja cijelim tijekom primjene neuromuskularnih blokatora. Uz to bolesnici trebaju primati odgovarajuću analgetsku i sedacijsku terapiju. Nadalje, neuromuskularne blokatore mora individualno titrirati do učinka, ili nadzirati postupak, iskusni kliničar koji je upoznat s njihovim djelovanjem kao i s odgovarajućim tehnikama praćenja neuromuskularne funkcije.

U jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) redovito je zabilježena miopatija nakon dugotrajne primjene drugih nedepolarizirajućih neuromuskularnih blokatora u kombinaciji s kortikosteroidnom terapijom. Stoga, u bolesnika koji primaju i neuromuskularne blokatore i kortikosteroide, treba što više ograničiti razdoblje primjene neuromuskularnih blokatora.

Ako se za intubaciju koristi suksametonij, treba odgoditi primjenu rokuronijevog bromida sve dok se bolesnik klinički ne oporavi od neuromuskularne blokade inducirane suksametonijem.

Budući da se rokuronijev bromid uvijek primjenjuje uz druge lijekove, a imajući u vidu rizik od maligne hipertermije tijekom anestezije, čak i u odsutnosti poznatih čimbenika koji bi je mogli potaknuti, liječnici moraju biti upoznati s ranim simptomima, potvrdnom dijagnozom te liječenjem maligne hipertermije prije početka primjene anestezije. Ispitivanja na životinjama pokazala su da rokuronijev bromid nije faktor koji bi mogao potaknuti malignu hipertermiju. Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su rijetki slučajevi maligne hipertermije uz primjenu rokuronijevog bromida, međutim uzročna povezanost nije dokazana.

Sljedeća stanja mogu utjecati na farmakokinetiku i/ili farmakodinamiku rokuronijevog bromida:

Bolesti jetre i/ili žučnih puteva i zatajenje bubrega

Budući da se rokuronij izlučuje mokraćom i putem žuči, rokuronijev bromid se mora primijeniti s velikim oprezom u bolesnika s klinički značajnim bolestima jetre i/ili žučnih puteva i/ili zatajenjem bubrega. U tim skupinama bolesnika, produljeno djelovanje rokuronijevog bromida primijećeno je pri dozi od 0,6 mg/kg.

Produljeno vrijeme cirkulacije

Stanja u kojima je produljeno vrijeme cirkulacije, kao što su bolesti kardiovaskularnog sustava, starija dob i edematozna stanja koja uzrokuju povećanje volumena distribucije, mogu pridonijeti usporenom početku djelovanja. Trajanje djelovanja može također biti produljeno zbog smanjenog klirensa iz plazme.

Neuromuskularne bolesti

Slično drugim neromuskularnim blokatorima, rokuronijev bromid treba primijeniti uz najveći oprez u bolesnika s bolestima neuromuskularnog sustava ili u onih koji su preboljeli poliomijelitis jer odgovor na neuromuskularne blokatore u tim slučajevima može biti znatno promijenjen. Stupanj i vrsta promjena mogu biti vrlo različiti. U bolesnika s miastenijom gravis ili s miasteničnim (Eaton-Lambert) sindromom, male doze rokuronijevog bromida mogu izazvati vrlo jake učinke te dozu rokuronijevog bromida treba postupno podešavati do postizanja odgovora.

Hipotermija

Tijekom operacijskog zahvata u hipotermičkim uvjetima, povećava se učinak rokuronijevog bromida na neuromuskularni blok i produljuje njegovo djelovanje.

Pretilost

Slično drugim neuromuskularnim blokatorima, rokuronijev bromid može produljeno djelovati i produljiti spontani oporavak u pretilih bolesnika kad se primijenjene doze računaju prema stvarnoj tjelesnoj težini.

Opekline

Poznato je da bolesnici s opeklinama razvijaju rezistenciju na nedepolarizirajuće neuromuskularne blokatore. Savjetuje se da se doza titrira prema odgovoru.

Stanja koja mogu pojačati učinke rokuronijevog bromida.

Hipokalemija (npr. nakon jakog povraćanja, proljeva i terapije diureticima), hipermagnezija, hipokalcemija (nakon višekratnih transfuzija), hipoproteinemija, dehidracija, acidoza, hiperkapnija, kaheksija.

Stanja kao što su teški poremećaji elektrolita, promijenjen pH krvi ili dehidracija, potrebno je korigirati ako je moguće.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 1 ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sljedeći lijekovi mogu utjecati na intenzitet i/ili trajanje djelovanja nedepolarizirajućih neuromuskularnih blokatora:

Učinak drugih lijekova na rokuronijev bromid

Pojačavaju učinak:

- Halogenirani hlapljivi anestetici pojačavaju neuromuskularni blok rokuronijevog bromida. Učinak je očigledan samo u slučaju doze održavanja (vidjeti dio 4.2). Reverzija bloka inhibitorima antikolinesteraze također može biti inhibirana.
- Visoke doze lijekova: tiopental, metoheksital, ketamin, fentanil, gamahidroksibutirat, etomidat i propofol.
- Ostali nedepolarizirajući neuromuskularni blokatori.
- Nakon intubacije suksametonijem (vidjeti dio 4.4).
- Dugotrajna istodobna primjena kortikosteroida i rokuronijevog bromida u jedinici intenzivnog liječenja može dovesti do produljenog trajanja neuromuskularnog bloka ili miopatije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Drugi lijekovi:

- Antibiotici: aminoglikozid, linkozamid i polipeptidni antibiotici, acilamino-penicilinski antibiotici, tetraciklini i visoke doze metronidazola.
- Diuretici, tiamin, MAO-inhibitori, kinidin i njegov izomer kinin, protamin, adrenergički blokatori, magnezijeve soli, blokatori kalcijevih kanala, litijeve soli, lokalni anestetici (lidokain i.v., bupivakain epiduralni) i istodobna primjena fenitoina ili beta blokatora.

Zabilježena je rekurarizacija nakon poslijeoperacijske primjene aminoglikozida, linkozamida, polipeptidnih i acilaminopenicilinskih antibiotika, kinidina, kinina i magnezijevih soli (vidjeti dio 4.4).

Smanjuju učinak:

- Neostigmin, edrofonij, piridostigmin, aminopiridinski derivati.
- Prethodna kronična primjena kortikosteroida, fenitoina ili karbamazepina.
- Noradrenalin (norepinefrin), azatioprin (samo prolazni i ograničeni učinak), teofilin, kalcijev klorid, kalijev klorid.
- Inhibitori proteaze (gabeksat, ulinastatin).

Varijabilni učinak:

- Primjena drugih nedepolarizirajućih neuromuskularnih blokatora u kombinaciji s rokuronijevim bromidom može dovesti do slabljenja ili jačanja neuromuskularnog bloka, ovisno o redoslijedu primjene te primijenjenom neuromuskularnom blokatoru.
- Suksametonij primijenjen nakon davanja rokuronijevog bromida, može pojačati ili oslabiti učinak rokuronijevog bromida na neuromuskularni blok.

Učinak rokuronijevog bromida druge lijekove

Rokuronijev bromid u kombinaciji s lidokainom može dovesti do bržeg nastupa djelovanja lidokaina.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena službena ispitivanja interakcija. Gore navedene interakcije u odraslih bolesnika i posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi (vidjeti dio 4.4) koja se odnose na njih također je potrebno uzeti u obzir u pedijatrijskih bolesnika.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o primjeni rokuronijevog bromida u trudnoći. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na posredne ili neposredne štetne učinke vezane uz trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porod ili postnatalni razvoj. Potreban je oprez pri propisivanju rokuronijevog bromida trudnicama.

Carski rez

U bolesnica u kojih će se izvoditi carski rez, rokuronijev bromid se može dati kao dio tehnike uvođenja u anesteziju u brzom slijedu, pod uvjetom da se ne očekuju problemi s intubacijom i da je primijenjena dovoljna doza anestetika, odnosno da primjena slijedi iza intubacije potpomognute suksametonijem. Međutim primjena doze rokuronijevog bromida od 0,6 mg/kg ne možda osigurati odgovarajuće uvjete za intubaciju do 90 sekundi nakon primjene. Ta doza pokazala se sigurnom u roditelja u kojih će se izvoditi carski rez.

Rokuronijev bromid ne utječe na Apgar indeks, mišićni tonus fetusa niti na kardiorespiratornu adaptaciju. Ispitivanja uzoraka krvi iz pupkovine pokazala su da dolazi do samo ograničenog prolaza rokuronijevog bromida kroz posteljicu, što ne uzrokuje kliničke nuspojave u novorođenčadi.

Napomena 1: Doze od 1,0 mg/kg ispitivane su tijekom uvođenja u anesteziju u brzom slijedu, ali ne i u bolesnica tijekom carskog reza. Stoga se u ovoj skupini bolesnica preporuča samo doza od 0,6 mg/kg.

Napomena 2: Reverzija/prestanak neuromuskularnog bloka izazvanog neuromuskularnim blokatorima može biti inhibiran ili nezadovoljavajući u bolesnica koje su tijekom trudnoće primale magnezijeve soli za liječenje toksemije jer magnezijeve soli pojačavaju neuromuskularni blok. Zbog toga u tih bolesnica dozu rokuronijevog bromida treba smanjiti i titrirati je do trzajnog odgovora.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se rokuronijev bromid u majčino mlijeko. Istraživanja na životinjama pokazala su značajne razine rokuronijevog bromida u mlijeku.

Nisu dostupni podatci o uprabi rokuronijevog bromida tijekom dojenja.

Rokuronijev bromid se daje dojljama samo kada odgovorni liječnik odluči da je korist primjene veća od rizika. Nakon primjene jednostruke doze, ne preporuča se dojeti u trajanju od otprilike 6 sati, što odgovara pet duljina trajanja poluvijeka eliminacije rokuronija.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju ovog lijeka na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Rokuronijev bromid ima veliki utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Budući da se rokuronijev bromid koristi kao dodatak općoj anesteziji, treba poduzeti uobičajene mjere opreza nakon opće anestezije kod ambulantnih bolesnika. Ne preporučuje se upravljanje vozilima ili uporaba potencijalno opasnih strojeva tijekom prva 24 sata od potpunog oporavka nakon neuromuskularne blokade izazvane primjenom rokuronijevog bromida.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave obuhvaćaju bol/reakciju na mjestu primjene injekcije, promjene vitalnih znakova i produljeni neuromuskularni blok. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, najčešće zabilježene ozbiljne nuspojave su "anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije" i simptomi povezani s njima. Vidjeti i objašnjenja ispod tablice. Učestalost nuspojava klasificirana je slijedećim kategorijama:

Manje česte ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rijetke ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Tablični popis nuspojava

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost ¹		
	manje često/rijetko ²	vrlo rijetko	nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost Anafilaktička reakcija Anafilaktoidna reakcija Anafilaktički šok Anafilaktoidni šok	
Poremećaji živčanog sustava		Flakcidna paraliza	
Pomerećaji oka			Midrijaza ³ Fiksirane zjenice ³
Srčani poremećaji	Tahikardija		Kounisov sindrom
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija	Cirkulatorni kolaps i šok Navale crvenila	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Bronhospazam	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Angioedem Urtikarija Osip Eritematozni osip	

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Mišićna slabost ⁴ Steroidna miopatija ⁴	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Neučinkovitost lijeka Smanjeni učinak lijeka/terapijski odgovor Povećani učinak lijeka/terapijski odgovor Bol na mjestu primjene injekcije Reakcija na mjestu primjene injekcije	Edem lica	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Produljeni neuromuskularni blok Produljeni oporavak od anestezije	Komplikacije anestezije na dišnim potovima	

¹ Učestalost je procijenjena na temelju izvješća o praćenju nakon stavljanja u promet i podataka iz opće literature.

² Podaci o praćenju nakon stavljanja u promet ne mogu dati precizne brojčane vrijednosti vezane za incidenciju. Stoga je učestalost prijavljenih nuspojava podijeljena u dvije umjesto u pet kategorija.

³ U kontekstu potencijalnog povećanja permeabilnosti ili narušavanja integriteta krvno-mozdane barijere.

³ Nakon dugotrajne primjene u jedinici intenzivnog liječenja (JIL).

Anafilaksija

Iako vrlo rijetko, zabilježene su teške anafilaktičke reakcije na primjenu neuromuskularnih blokatora, uključujući i rokuronijev bromid. Anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije su sljedeće: bronhospazam, kardiovaskularne promjene (npr. hipotenzija, tahikardija, cirkulatorni kolaps - šok) i promjene na koži (npr. angioedem, urtikarija). U nekim slučajevima, ove reakcije imale su fatalni ishod. Obzirom na moguću težinu ovih reakcija, uvijek se mora uzeti u obzir da se one mogu pojaviti i treba poduzeti neophodne mjere opreza.

Budući da je poznato da neuromuskularni blokatori izazivaju oslobađanje histamina, i lokalno na mjestu primjene injekcije i sistemski, prilikom primjene ovih lijekova treba uvijek uzeti u obzir moguće pojave svrbeža i eritematozne reakcije na mjestu primjene injekcije i/ili opće anafilaktoidne reakcije (vidjeti prethodni odlomak).

U kliničkim ispitivanjima primijećena su samo neznatna povećanja prosječne razine histamina u plazmi nakon brze bolus primjene 0,3-0,9 mg/kg rokuronijevog bromida.

Produljeni neuromuskularni blok

Najčešća nuspojava do koje dolazi primjenom nedepolarizirajućih blokatora kao skupine lijekova je produljenje farmakološkog učinka lijeka u odnosu na potrebni period. To može varirati od slabosti poprečno prugaste muskulature do dubokog i produljenog neuromuskularnog bloka koji dovodi do respiratorne insuficijencije ili apneje.

Miopatija

Zabilježena je miopatija nakon primjene različitih neuromuskularnih blokatora u kombinaciji s kortikosteroidima u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) (vidjeti dio 4.4).

Reakcije na mjestu primjene injekcije

Tijekom uvođenja u anesteziju u brzom slijedu zabilježena je bol nakon primjene injekcije, naročito kada bolesnik još nije potpuno izgubio svijest i kada je za uvođenje primijenjen propofol. U kliničkim ispitivanjima bol nakon primjene injekcije zabilježena je u 16% bolesnika u kojih je uvođenje u anesteziju u brzom slijedu učinjeno s propofolom te u manje od 0,5% bolesnika u kojih je uvođenje u anesteziju u brzom slijedu učinjeno s fentanilom i tiopentalom.

Pedijatrijska populacija

Meta-analiza 11 kliničkih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika (n=704) s rokuronijevim bromidom (u dozi do 1 mg/kg) pokazala je da se tahikardija javlja kao nuspojava s učestalošću od 1,4%.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja i produljenog neuromuskularnog bloka, u bolesnika treba nastaviti primjenu ventilacije i sedacije. Postoje dvije mogućnosti reverzije neuromuskularnog bloka:

(1) U odraslih, sugamadeks se može primijeniti za reverziju izrazitog (jakog) i dubokog bloka. Doza sugamadeksa koju treba primijeniti ovisi o razini neuromuskularnog bloka.

(2) Nakon što počne spontani oporavak može se primijeniti odgovarajuća doza inhibitora acetilkolinesteraze (npr. neostigmin, edrofonij, piridostigmin) ili sugamadeksa. Kada primjenom inhibitora acetilkolinesteraze izostane reverzija neuromuskularnog učinka rokuronijevog bromida, ventilacija se mora nastaviti do uspostave spontanog disanja. Ponovljena doza inhibitora acetilkolinesteraze može biti štetna.

U istraživanjima na životinjama, teška depresija kardiovaskularnih funkcija, koja u konačnici dovodi do kolapsa kardiovaskularnog sustava, pojavila se tek kod primjene kumulativne doze od 750 x ED₉₀ (135 mg/kg rokuronijevog bromida).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Mišićni relaksansi; pripravci koji djeluju periferno.

ATK oznaka: M03AC09

Mehanizam djelovanja

Rokuronijev bromid je nedepolarizirajući neuromuskularni blokator, brzog nastupa i srednje dugog djelovanja, koji pokazuje sva karakteristična farmakološka djelovanja tipična za tu skupinu lijekova (kurariformno). Djeluje kompetitivno na nikotinske kolinergičke receptore smještene na motoričkoj završnoj ploči. To djelovanje antagoniziraju inhibitori acetilkolinesteraze kao što su neostigmin, edrofonij i piridostigmin.

Farmakodinamički učinci

ED₉₀ (doza potrebna da izazove 90%-tno smanjenje amplitude trzaja palca nakon podražaja ulnarnog živca) tijekom intravenske anestezije iznosi približno 0,3 mg/kg rokuronijevog bromida. ED₉₅ u dojenčadi (0,25 mg/kg) je niža doza nego u odraslih osoba (0,35 mg/kg) i djece (0,40 mg/kg).

Kliničko trajanje bloka (trajanje do spontanog oporavka amplitude trzaja na 25% kontrolne vrijednosti) pri dozi od 0,6 mg/kg je 30 do 40 minuta. Ukupno trajanje (vrijeme do spontanog oporavka amplitude trzaja na 90% kontrolne vrijednosti) je 50 minuta. Prosječno vrijeme spontanog oporavka amplitude trzaja od 25% na 75% (indeks oporavka) nakon primjene rokuronijevog bromida u bolus dozi od 0,6 mg/kg je 14 minuta. S manjim dozama od 0,3-0,45 mg/kg rokuronijevog bromida (1-1½ x ED₉₀), početak djelovanja je sporiji, a trajanje djelovanja kraće. Pri visokim dozama od 2 mg/kg kliničko trajanje iznosi 110 minuta.

Intubacija tijekom rutinske anestezije

U prvih 60 sekundi nakon intravenske primjene rokuronijevog bromida u dozi od 0,6 mg/kg (2 x ED₉₀ tijekom intravenske anestezije) postižu se zadovoljavajući uvjeti za intubaciju u skoro svih bolesnika, od kojih se u 80% bolesnika postižu izvrsni uvjeti za intubaciju. Opća paraliza mišića potrebna za bilo

koju vrstu zahvata postiže se tijekom 2 minute. Nakon primjene rokuronijevog bromida u dozi od 0,45 mg/kg prihvatljivi uvjeti za intubaciju nastupaju nakon 90 sekundi.

Uvođenje u anesteziju u brzom slijedu

Tijekom uvođenja u anesteziju u brzom slijedu primjenom propofola, zadovoljavajući uvjeti za intubaciju postižu se za 60 sekundi u 93% bolesnika, a primjenom fentanila/tiopentala u 96% bolesnika, nakon doze rokuronijevog bromida od 1,0 mg/kg. Od toga se 70% ocjenjuje izvrsnim. Kliničko trajanje s ovom dozom je približno 1 sat i u tom se vremenu neuromuskularni blok može sigurno povratiti. Nakon doze rokuronijevog bromida od 0,6 mg/kg zadovoljavajući uvjeti za intubaciju se postižu u prvih 60 sekundi u 81% bolesnika tijekom uvođenja u anesteziju u brzom slijedu primjenom propofola, odnosno u 75% bolesnika tijekom uvođenja u anesteziju u brzom slijedu primjenom fentanila/tiopentala.

Primjenom rokuronijevog bromida u dozama većim od 1,0 mg/kg ne postižu se osjetno poboljšani uvjeti za intubaciju, međutim trajanje djelovanja lijeka je produženo. Doze više od 4 x ED₉₀ nisu ispitivane.

Pedijatrijska populacija

Srednje vrijeme početka djelovanja u dojenčadi, mlađe i starije djece pri intubacijskoj dozi od 0,6 mg/kg je nešto kraće nego u odraslih osoba. Usporedba pedijatrijskih skupina pokazala je da je prosječno vrijeme do početka djelovanja u novorođenčadi i adolescenata (1,0 min) nešto duže nego u dojenčadi (0,4 min), mlađe djece (0,6 min) i starije djece (0,8 min). Trajanje relaksacije i vrijeme do oporavka obično je kraće u djece u usporedbi s dojenčadi i odraslim osobama. Usporedba između pedijatrijskih skupina pokazala je da je prosječno vrijeme do ponovne pojave T₃ bilo produljeno u novorođenčadi (56,7 min) i dojenčadi (60,7 min) u usporedbi s vremenom u mlađe djece (45,4 min), starije djece (37,6 min) i adolescenata (42,9 min).

Srednje (SD) vrijeme do početka djelovanja i kliničkog trajanja djelovanja nakon inicijalne intubacijske doze od 0,6 mg/kg rokuronija* tijekom anestezije sa sevofluranom/dušikovim oksidom i izofluranom/dušikovim oksidom (održavanje) u pedijatrijskoj populaciji – skupina po realiziranom protokolu

	Vrijeme do maksimalnog bloka ** (min)	Vrijeme do ponovne pojave T ₃ ** (min)
Novorođenčad (0-27 dana) n=10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
Dojenčad (28 dana-2 mjeseca) n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52)
Mlađa djeca (3-23 mjeseca) n=28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n=27
Starija djeca (2-11 godina) n=34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
Adolescenti (12-17 godina) n=31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n=30

* Doza rokuronija primijenjena unutar 5 sekundi.

** Računato od završetka primjene intubacijske doze rokuronija.

Stariji bolesnici i bolesnici s bolestima jetre i/ili žučnih puteva i/ili zatajenjem bubrega

U bolesnika starije dobi i bolesnika s bolestima jetre i/ili bubrega, u kojih se anestezija provodi enfluranom ili izofluranom, trajanje djelovanja rokuronijevog bromida primijenjenog u dozi održavanja od 0,15 mg/kg može biti nešto dulje (približno 20 minuta) nego u bolesnika bez narušene funkcije organa za izlučivanje na intravenskoj anesteziji (približno 13 minuta) (vidjeti dio 4.2). Nije zabilježen kumulativni učinak (progresivno povećanje trajanja djelovanja) višekratnim davanjem preporučenih doza.

Jedinica intenzivnog liječenja

Tijekom primjene kontinuirane infuzije u jedinici intenzivnog liječenja, vrijeme do oporavka omjera odgovora na niz od četiri stimulacije do vrijednosti od 0,7 ovisi o stupnju bloka na kraju infuzije. Po kontinuiranoj infuziji u trajanju 20 sati ili više, srednje vrijeme između oporavka na razini T₂ niza od četiri stimulacije i oporavka omjera odgovora na niz od 4 stimulacije do vrijednosti od 0,7 iznosi približno 1,5 (1-5) sat u bolesnika bez višeorganskog zatajenja, a u onih s višeorganskim zatajenjem 4 (1-25) sata.

Kardiovaskularni kirurški zahvat

U bolesnika koji se pripremaju za kardiovaskularni kirurški zahvat, najčešće kardiovaskularne promjene primijećene tijekom nastupa maksimalnog bloka nakon primjene rokuronijevog bromida u dozi od 0,6-0,9 mg/kg jesu blago i klinički beznačajno povećanje srčane frekvencije do 9% i srednjeg arterijskog tlaka do 16% u odnosu na kontrolne vrijednosti.

Reverzija mišićne relaksacije

Primjena inhibitora acetilkolinesteraze (neostigmin, piridostigmin ili edrofonij) pri ponovnoj pojavi T₂, odnosno pri prvim znakovima kliničkog oporavka, poništava djelovanje rokuronija.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija i eliminacija

Nakon primjene intravenske jednokratne bolus doze rokuronijevog bromida, krivulja koncentracija u plazmi tijekom vremena odvija se u tri eksponencijalne faze. U normalnih odraslih osoba prosječni (95% CI) poluvijek eliminacije iznosi 73 (66-80) minute, (prividan) volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je 203 (193-214) ml/kg, a klirens iz plazme je 3,7 (3,5-3,9) ml/kg/min. Rokuronij se izlučuje u mokraći i žuči. Mokraćom se izluči gotovo 40% u roku od 12-24 sata. Nakon injekcije radioaktivno označene doze rokuronijevog bromida, izlučivanje radioaktivno označenog lijeka mokraćom iznosi prosječno 47%, a stolicom 43% nakon 9 dana. Otprilike se 50% doze može pronaći u obliku ishodnog spoja.

Biotransformacija

U plazmi nisu otkriveni metaboliti.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika rokuronijevog bromida u pedijatrijskih bolesnika (n=146) u dobi u rasponu od 0 do 17 godina procijenila se pomoću populacijske analize objedinjenih farmakokinetičkih podataka iz dva klinička ispitivanja anestezije sevofluranom (uvođenje) i izofluranom/dušičnim oksidom (održavanje). Pronašlo se da su svi farmakokinetički parametri linearno proporcionalni tjelesnoj težini što se vidjelo po sličnom klirensu (l/h/kg). Volumen raspodjele (l/kg) i poluvijek eliminacije (h) smanjuju se s dobi (godinama). Farmakokinetički parametri u tipičnih dobni skupina pedijatrijskih bolesnika navedeni su u sljedećoj tablici:

Procijenjeni farmakokinetički parametri (srednja vrijednost [SD]) rokuronijevog bromida u tipičnih pedijatrijskih bolesnika tijekom anestezije sevofluranom/dušikovim oksidom (uvođenje) i izofluranom/dušikovim oksidom (održavanje)

Farmakokinetički parametri	Raspon dobi bolesnika				
	Donešena novorođenčad (0-27 dana)	Dojenčad (28 dana do 2 mjeseca)	Mlađa djeca (3-23 mjeseca)	Starija djeca (2-11 godina)	Adolescenti (12-17 godina)
Klirens (l/h/kg)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Volumen raspodjele (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)
---------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

Stariji bolesnici i bolesnici s bolestima jetre i/ili žučnih puteva i/ili zatajenjem bubrega

U kontroliranim je ispitivanjima klirens iz plazme u starijih bolesnika i bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega bio smanjen, no u većini ispitivanja to smanjenje nije bilo statistički značajno. U bolesnika s bolešću jetre, prosječni poluvijek eliminacije je produljen za 30 minuta, a prosječni klirens iz plazme smanjen za 1 ml/kg/min (vidjeti dio 4.2).

Jedinica intenzivnog liječenja

Kada se primijeni kao kontinuirana infuzija za olakšavanje mehaničke ventilacije tijekom 20 sati ili dulje, prosječni poluvijek eliminacije i prosječan (prividan) volumen distribucije u stanju ravnoteže su povećani. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, ustanovljena je znatna razlika među bolesnicima ovisno o prirodi i opsegu višeorganskog zatajenja kao i individualnim osobinama bolesnika. U bolesnika s višeorganskim zatajenjem zabilježen je prosječni poluvijek eliminacije (\pm SD) od 21,5 (\pm 3,3) sati, (prividan) volumen distribucije u stanju ravnoteže od 1,5 (\pm 0,8) l/kg i klirens iz plazme od 2,1 (\pm 0,8) ml/kg/min (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Učinci u nekliničkim istraživanjima uočeni su samo pri izlaganju koje se smatralo dovoljno prekomjernim u odnosu na maksimalno izlaganje u ljudi, a ti su učinci pokazali neznatnu važnost glede kliničke primjene.

Ne postoje odgovarajući životinjski modeli koji bi oponašali obično izrazito složene kliničke situacije do kojih dolazi u bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja. Stoga se sigurnost primjene rokuronijevog bromida, kada se koristi za olakšavanje mehaničke ventilacije u jedinici intenzivnog liječenja, pretežno temelji na rezultatima dobivenim iz kliničkih ispitivanja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev klorid
Natrijev acetat trihidrat
Ledena acetatna kiselina (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Dokazana je fizikalna inkompatibilnost kada se rokuronijev bromid dodaje otopinama koje sadrže sljedeće lijekove: amfotericin, amoksicilin, azatioprin, cefalozin, kloksacilin, deksametazon, diazepam, enoksimon, eritromicin, famotidin, furosemid, hidrokortizon natrijev sukcinat, inzulin, metoheksital, metilprednizolon, prednizolon natrijev sukcinat, intralipid, tiopental, trimetoprim i vankomicin.

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Ako se rokuronijev bromid daje u istoj infuzijskoj liniji u kojoj se daju i drugi lijekovi, važno je da infuzijska linija bude odgovarajuće isprana (npr. sa 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida) između primjene rokuronijevog bromida i drugih lijekova za koje je dokazano da su inkompatibilni s rokuronijevim bromidom ili za koje kompatibilnost s rokuronijevim bromidom nije utvrđena.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica: 2 godine

Razrijeđeni lijek:

Nakon razrijeđenja s infuzijskim otopinama (vidi dio 6.6), kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je tijekom 72 sata na 30°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora upotrijebiti odmah nakon razrijeđenja. Ukoliko se ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja su odgovornost osobe koja primjenjuje lijek i ono ne bi smjelo biti duže od 24 sata na temperaturi od 2°C-8°C, osim u slučaju kada je razrijeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C). Ne zamrzavati.

Čuvanje izvan hladnjaka:

Rokuronijev bromid se može čuvati i izvan hladnjaka na temperaturi do 25°C do najdulje 12 tjedana, nakon čega se treba baciti. Lijek se ne smije ponovo vratiti u hladnjak, nakon što je već bio čuvan izvan njega. Vrijeme čuvanja lijeka ne smije prijeći rok valjanosti.

Uvjete čuvanja nakon razrijeđivanja ili prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

5 ml otopine u bezbojnoj staklenoj bočici (staklo tipa I) s bromobutilnim gumenim čepom i aluminijskom kapicom.

Veličina pakiranja: 10 bočica

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

U nominalnim koncentracijama od 0,5 mg/ml i 2,0 mg/ml Rokuronijev bromid Kalceks je kompatibilan sa sljedećim infuzijskim otopinama: 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida, 5%-tnom otopinom glukoze, 5%-tnom otopinom glukoze u fiziološkoj otopini, sterilnom vodom za injekcije, otopinom Ringerova laktata. Primjenu lijeka treba započeti neposredno nakon miješanja i dovršiti tijekom 24 sata.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AS KALCEKS

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

Tel.:+371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-854187659

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 06. veljače 2019.

Datum posljednje obnove odobrenja: 14. lipnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

27.07.2023.