

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

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

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine za injekciju ili infuziju sadrži 10 mg rokuronijevog bromida.  
Jedna bočica od 5 ml sadrži 50 mg rokuronijevog bromida.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 8,18 mg (0,35 mmol) natrija (u obliku natrijevog klorida i natrijevog acetat trihidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju  
Bistra bezbojna do žuta ili narančasta otopina.  
pH otopine: 3,8 do 4,2  
Osmolalnost: od 250 do 300 mOsmol/kg

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

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

#### 4.2 Doziranje i način primjene lijeka

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

#### *Doziranje*

Kao i kod drugih neuromuskularnih blokatora, doziranje Rokuronijevog bromida treba biti individualno za svakog bolesnika. Pri 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 preporučuje se uporaba odgovarajuće tehnike koja prati neuromuskularne funkcije.

Inhalacijski anestetici pojačavaju efekt neuromuskularne blokade 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 zahvata duljih 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 preporučuje 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 primjenjuje doza rokuronijevog bromida od 0,6 mg/kg za uvođenje u anesteziju u brzom slijedu, preporučuje se bolesnika intubirati 90 sekundi nakon primjene rokuronijevog bromida.

#### *Carski rez*

Doza od 0,6 mg/kg rokuronijevog bromida 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.

Doze od 1,0 mg/kg ispitivane su tijekom uvođenja u anesteziju u brzom slijedu, ali ne i u bolesnica tijekom carskog reza.

#### *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 do 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 Mylan primjenjuje u kontinuiranoj infuziji, preporučuje 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 4 stimulacije.

U odraslih se tijekom intravenske anestezije brzina infuzije potrebna za održavanje neuromuskularnog bloka na ovoj razini kreće od 0,3 do 0,6 mg/kg/h. Tijekom inhalacijske anestezije brzina infuzije kreće se u rasponu od 0,3 do 0,4 mg/kg/h.

Preporučuje se kontinuirano praćenje neuromuskularnog bloka jer se potrebna brzina razlikuje od bolesnika do bolesnika i ovisi o vrsti primijenjene anestezije.

#### Pedijatrijska populacija:

Za novorođenčad (u dobi od 0 – 27 dana), dojenčad (28 dana do  $\leq 3$  mjeseca), malu djecu ( $>3$  mjeseca do  $\leq 2$  godine), djecu (2 – 11 godina) i adolescente (12 do  $\leq 17$  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 djece, ista je kao u odraslih osoba. Za djecu bi mogla biti potrebna veća brzina infuzije.

Preporučuje se ista početna brzina infuzije u djece 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 4 stimulacije tijekom kirurškog zahvata.

Iskustvo s rokuronijevim bromidom u slučaju indukcije u brzom slijedu u pedijatrijskih bolesnika je ograničeno. Stoga se rokuronijev bromid ne preporučuje 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 rutinskog uvođenja u anesteziju 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 također „Kontinuirana infuzija” i 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 nemasnu tjelesnu masu.

#### Postupci u jedinicama intenzivnog liječenja

##### Endotrahealna intubacija

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

##### Doza održavanja

Preporučuje 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 preporučuje praćenje neuromuskularnog prijenosa podražaja. Ispitivana je primjena do 7 dana.

##### Posebne populacije

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

## Način primjene

### Intravenska primjena

Rokuronijev bromid se primjenjuje intravenski (i.v.) 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 obavezno 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. U slučaju poteškoća pri intubaciji zbog kojih bude potrebna hitna reverzija rokuronij bromidom izazvanog neuromuskularnog bloka, potrebno je razmotriti primjenu sugamadeksa.

Kao i u slučaju drugih neuromuskularnih blokatora, kod Rokuronija je zabilježena rezidualna kurarizacija. 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 ili starijih) rizik od rezidualnog neuromuskularnog bloka može biti povećan. Treba uzeti u obzir i druge čimbenike koji mogu uzrokovati rezidualnu kurarizaciju 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 lijeka za reverziju neuromuskularnog bloka (kao što je sugamadeks ili inhibitori acetilkolinesteraze), osobito u slučajevima gdje je veća vjerojatnost nastupa rezidualne kurarizacije.

Nakon primjene neuromuskularnih blokatora postoji mogućnost pojave anafilaktičkih reakcija. Uvijek treba poduzeti mjere opreza za liječenje ovakvih reakcija. Posebne mjere opreza treba poduzeti osobito u slučaju prethodnih anafilaktičkih reakcija na neuromuskularne blokatore jer je kod primjene neuromuskularnih blokatora zabilježena križna alergijska reaktivnost. Budući da je za neuromuskularne blokatore poznato da mogu inducirati lokalno i sustavno otpuštanje histamina, prilikom primjene ovih lijekova uvijek treba uzeti u obzir moguću pojavu svrbeža i eritematozne reakcije na mjestu uboda i/ili općih histaminoidnih (anafilaktoidnih) reakcija. U kliničkim ispitivanjima primijećena su samo neznatna povećanja prosječne razine histamina u plazmi nakon brze primjene rokuronijevog bromida u bolus dozi od 0,3 – 0,9 mg/kg.

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

U jedinicama intenzivnog liječenja redovito je zabilježena miopatija nakon dugotrajne istodobne primjene drugih nedepolarizirajućih neuromuskularnih blokatora i kortikosteroida. Stoga treba što više reducirati razdoblje primjene mišićnih relaksansa u bolesnika koji istovremeno primaju mišićne relaksanse i kortikosteroide.

Ako se za intubaciju koristi suksametonij, preporučuje se da se rokuronijev bromid primijeni tek nakon što se bolesnik 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 rokuronijev bromid izlučuje u mokraćom i putem žuči, mora se primijeniti s 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 biti također 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.

#### *Opeklina*

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

#### *Liječenje preeklampsije magnezijevim solima*

Budući da magnezijeve soli pojačavaju neuromuskularnu blokadu, poništenje neuromuskularnog bloka nakon primjene neuromuskularnih blokatora može biti odgođeno ili nezadovoljavajuće u bolesnica koje primaju magnezijeve soli za terapiju preeklampsije u trudnoći. U tih se bolesnica doza rokuronijevog bromida mora smanjiti i titrirati na temelju postignutog mišićnog odgovora.

#### *Stanja koja mogu pojačati učinke Rokuronijevog bromida*

Hipokalemija (npr. nakon jakog povraćanja, proljeva ili 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 natrija (23 mg) po dozi, odnosno 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:

##### *Pojačavaju učinak*

- Halogenirani hlapljivi anestetici pojačavaju neuromuskularnu blokadu rokuronijevog bromida. Učinak je očigledan samo u slučaju doze održavanja (vidjeti dio 4.2). Reverzija bloka inhibitorima antikolinesteraze također može biti inhibirana.
- Nakon intubacije suksametonijem (vidjeti dio 4.4)
- Dugotrajna primjena kortikosteroida i rokuronija u jedinici intenzivnog liječenja može dovesti do produljenog trajanja neuromuskularnog bloka ili miopatije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Drugi lijekovi:

- Antibiotici: aminoglikozidi i polipeptidni antibiotici, linkozamidi i acilamino-penicilinski antibiotici
- Diuretici, kinidin i njegov izomer kinin, magnezijeve soli, antagonisti kalcija, litijeve soli, lokalni anestetici (lidokain i.v., bupivakain epiduralni) i akutna 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*

- Prethodna kronična primjena kortikosteroida, fenitoina ili karbamazepina.
- 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 rokuronija na druge lijekove*

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

##### *Pedijatrijska populacija*

Ispitivanja interakcija provedena su isključivo u odraslih osoba. 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 pedijatrijskoj populaciji.

#### 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 (vidjeti dio 5.3). Preporučuje se izbjegavati primjenu rokuronijevog bromida tijekom trudnoće kao mjeru opreza.

##### Carski rez

Rokuronijev bromid se može dati za uvođenje u anesteziju u brzom slijedu u bolesnica u kojih će se izvoditi carski rez, pod uvjetom da se ne očekuju problemi s intubacijom i da je primijenjena dovoljna doza anestetika ili da se za intubaciju primijenjivao suksametonijev bromid. Doza rokuronijevog bromida od 0,6 mg/kg pokazala se sigurnom za primjenu tijekom carskog reza. Rokuronijev bromid ne utječe na Apgar indeks, mišićni tonus fetusa niti na kardiorespiratornu

adaptaciju. Iz uzoraka krvi iz pupkovine pokazalo se da rokuronijev bromid prolazi kroz posteljicu u ograničenim količinama, koje ne dovode to kliničkih nuspojava u novorođenčeta.

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 preporučuje samo doza od 0,6 mg/kg.

Napomena 2: budući da magnezijeve soli pojačavaju neuromuskularnu blokadu, poništenje neuromuskularnog bloka nakon primjene neuromuskularnih blokatora može biti odgođeno ili nezadovoljavajuće u bolesnica koje primaju magnezijeve soli za terapiju preeklampsije u trudnoći. U tih se bolesnica doza rokuronijevog bromida mora smanjiti i titrirati na temelju postignutog mišićnog odgovora.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se rokuronijev bromid ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Drugi lijekovi iz ove skupine se u maloj mjeri izlučuju u majčino mlijeko te slabo resorbiraju u dojenčeta. Dostupni podaci iz ispitivanja na štakorima pokazali su da se rokuronijev bromid značajno izlučuje u mlijeko. Rokuronijev bromid treba primjenjivati u dojilja isključivo ako liječnik procijeni da korist nadmašuje potencijalni rizik. Preporučuje se ne dojiti unutar 5 poluvremena eliminacije rokuronija (otprilike 6 sati) nakon primjene pojedinačne doze.

### Plodnost

Nema podataka o učincima rokuronijevog bromida na plodnost.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Budući da se rokuronijev bromid koristi kao dodatak općoj anesteziji, treba poduzeti uobičajene mjere opreza nakon opće anestezije koje se primjenjuju kod ambulantnih bolesnika.

## 4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su bol/reakcija na mjestu primjene injekcije, promjene vitalnih funkcija 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.

Tablični popis nuspojava

Organski sustav	MedDRA Preporučeni izraz <sup>1</sup>		
	Manje često/rijetko <sup>2</sup> (≥1/1000 do <1/100 / ≥1/10 000 do <1/1000)	Vrlo rijetko <sup>2</sup> (< 1/10 000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost Anafilaktička reakcija Anafilaktoidna reakcija Anafilaktički šok Anafilaktoidni šok	
Poremećaji živčanog sustava		Flakcidna paraliza	
Srčani poremećaji	Tahikardija		Kounisov sindrom
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija	Cirkulatorni kolaps i šok Navale crvenila	

Organski sustav	MedDRA Preporučeni izraz <sup>1</sup>		
	Manje često/rijetko <sup>2</sup> (≥1/1000 do <1/100 / ≥1/10 000 do <1/1000)	Vrlo rijetko <sup>2</sup> (< 1/10 000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		Bronhospazam	Apneja Zatajenje dišnog sustava
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Angioneurotski edem Urtikarija Kožni osip Eritematozni osip	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Mišićna slabost <sup>3</sup> Steroidna miopatija <sup>3</sup>	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Nedjelotvornost 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 putovima	

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

<sup>2</sup> Podaci o praćenju nakon stavljanja lijeka u promet ne mogu dati preciznu učestalost. Stoga je učestalost prijavljenih nuspojava podijeljena u dvije umjesto u pet kategorija.

<sup>3</sup> Nakon dugotrajne primjene u jedinici intenzivnog liječenja.

### Opis odabranih nuspojava

#### *Anafilaktičke reakcije*

Iako vrlo rijetko, zabilježene su teške anafilaktičke reakcije na primjenu neuromuskularnih blokatora, uključujući i rokuronijev bromid. Anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije uključuju sljedeće simptome: bronhospazam, kardiovaskularne promjene (npr. hipotenzija, tahikardija, cirkulatorni kolaps- šok) i promjene na koži (npr. angioedem, urtikarija). U nekim slučajevima ove su reakcije imale fatalni ishod. S obzirom na moguću težinu tih reakcija, uvijek ih se mora uzeti u obzir i treba poduzeti neophodne mjere opreza (vidjeti dio 4.4).

#### *Oslobađanje histamina i histaminoidne reakcije*

Budući da je poznato da neuromuskularni blokatori mogu izazvati oslobađanje histamina lokalno na mjestu primjene injekcije i sistemski, prilikom primjene ovih lijekova bitno je paziti na pojavu svrbeža i eritema na mjestu primjene injekcije i/ili sistemskih histaminoidnih (anafilaktoidnih) reakcija (vidjeti također „Anafilaktička reakcija“ iznad).

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 (vidjeti također dijelove 4.4 i 4.5).

### *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 nuspojave: navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

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

- (1) U odraslih, sugmadeks se može primijeniti za reverziju izrazitog (jakog) i dubokog bloka. Doza sugmadeksa koju treba primijeniti ovisi o razini neuromuskularnog bloka.
- (2) Nakon što počne spontani oporavak potrebno je primijeniti odgovarajuću dozu inhibitora acetilkolinesteraze (npr. neostigmin, edrofonij, piridostigmin) ili sugmadeksa. Kada primjenom inhibitora acetilkolinesteraze izostane reverzija neuromuskularnog učinka rokuronijevog bromida, mehanička 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 nije se pojavila do primjene kumulativne doze od  $750 \times ED_{90}$  (135 mg/kg) rokuronijevog bromida.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Mišićni relaksansi, pripravci koji djeluju periferno, drugi kvaterni amonijevi spojevi.

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 završnoj motornoj ploči. To djelovanje antagoniziraju inhibitori acetilkolinesteraze kao što su neostigmin, edrofonij i piridostigmin.

Farmakodinamički učinci

ED<sub>90</sub> (doza potrebna da izazove 90%-tno smanjenje amplitude trzaja palca nakon podražaja ulnarnog živca) tijekom balansirane anestezije iznosi približno 0,3 mg/kg rokuronijevog bromida. ED<sub>95</sub> 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 djelovanja (trajanje od trenutka primjene do oporavka mišićnog odgovora na 25% kontrolne vrijednosti) pri dozi od 0,6 mg/kg rokuronijevog bromida je 30 do 40 minuta. Ukupno trajanje djelovanja (vrijeme do spontanog oporavka mišićnog odgovora na 90% kontrolne vrijednosti) je 50 minuta. Prosječno vrijeme spontanog oporavka mišićnog odgovora od 25% na 75% kontrolne vrijednosti 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 ( $1 - 1,5 \times ED_{90}$ ), početak djelovanja je sporiji, a trajanje djelovanja kraće. Pri visokim dozama od 2 mg/kg trajanje djelovanja iznosi 110 minuta.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### Intubacija tijekom rutinske anestezije

U prvih 60 sekundi nakon intravenske primjene rokuronijevog bromida u dozi od 0,6 mg/kg ( $2 \times ED_{90}$ ) tijekom balansirane anestezije) postižu se zadovoljavajući uvjeti za intubaciju u skoro svih bolesnika. U 80% bolesnika postižu se 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/tiopentalu 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 može učiniti sigurna reverzija neuromuskularnog bloka. 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/tiopentalu.

##### 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 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 (45,3 min), starije djece (37,6 min) i adolescenata (42,9 min).

*Srednje vrijeme (SD) do početka djelovanja i kliničkog trajanja 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 T3** (min)
Novorođenčad (0 – 27 dana) n = 10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n = 9
Dojenčad (28 dana – ≤3 mjeseca) n = 11	0,44 (0,19) n = 10	60,71 (16,52) n = 11
Mlađa djeca (>3 – 23 mjeseca) n = 30	0,59 (0,27) n = 28	45,46 (12,94) n = 27
Starija djeca (2 – 11 godina) n = 34	0,84 (0,29) n = 34	37,58 (11,82)
Adolescenti (11 – 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 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 održavanja.

#### Intenzivno liječenje

Tijekom primjene kontinuirane infuzije u jedinici intenzivnog liječenja, vrijeme do oporavka omjera odgovora na niz od 4 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 višorganskog zatajenja, a u onih s višorganskim 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 doze rokuronijevog bromida u dozi od 0,6 do 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

Djelovanje rokuronijevog bromida može se poništiti primjenom sugamadexa ili inhibitora acetilkolinesteraze, kao što je neostigmin, piridostigmin ili edrofonij. Sugamadex se može davati za rutinsku reverziju (nakon 1 do 2 posttetanička trzaja do ponovne pojave T<sub>2</sub>) ili hitnu reverziju (3 minute nakon primjene rokuronij bromida).

Inhibitori acetilkolinesteraze mogu se primijeniti pri ponovnoj pojavi T<sub>2</sub>, odnosno pri prvim znakovima kliničkog oporavka.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija, distribucija i eliminacija

Nakon primjene intravenske jednokratne bolus doze rokuronij bromid otopine za injekciju, 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.

Rokuronijev bromid 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 50% doze može se pronaći u obliku rokuronijevog bromida.

### 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). Utvrđeno je da su svi farmakokinetički parametri linearno proporcionalni tjelesnoj težini što se vidjelo po sličnom klirensu (l/kg/h). Volumen raspodjele (l/kg) i poluvijek eliminacije (h) smanjuju se s dobi (godinama). Farmakokinetički parametri u tipičnih dobnih skupina pedijatrijskih bolesnika navedeni su u sljedećoj tablici:

*Procijenjeni farmakokinetički parametri rokuronijevog bromida u tipičnih pedijatrijskih bolesnika tijekom anestezije sevofluranom (indukcija) i izofluranom/dušikovim oksidom (anestezija održavanja)*

Farmakokinetički parametri	Raspon dobi bolesnika				
	Novorođenčad (0 – 27 dana)	Dojenčad (28 dana do 2 mjeseca)	Mlađa djeca (3 – 23 mjeseca)	Starija djeca (2 – 11 godina)	Adolescenti (11 – 17 godina)
Klirens (l/kg/hr)	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 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 zatajenjem jetre prosječni poluvijek eliminacije je produljen za 30 minuta, a prosječni klirens iz plazme smanjen za 1 ml/kg/min (vidjeti i dio 4.2).

### **Intenzivno liječenje**

Kada se primijeni kao kontinuirana infuzija za olakšavanje mehaničke ventilacije tijekom vremenskog razdoblja od 20 sati ili dulje, prosječno vrijeme polueliminacije i prosječan (prividan) volumen distribucije u stanju ravnoteže su produljeni. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima ustanovljena je velika razlika između bolesnika ovisno o prirodi i opsegu (višeorganskog) zatajenja kao i individualnim osobinama bolesnika. U bolesnika s višeorganskim zatajenjem zabilježeno je prosječno

( $\pm$ SD) vrijeme polueliminacije od 21,5 ( $\pm$  3.3) sati, (prividan) volumen distribucije u stanju ravnoteže od 1,5 ( $\pm$  0,8) l/kg i klirens plazme od 2,1 ( $\pm$  0,8) ml/kg/min.

### 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, što ukazuje na 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 acetat trihidrat  
acetatna kiselina, ledena (za podešavanje pH)  
natrijev klorid  
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

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

Lijek ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### 6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica: 2 godine

#### Nakon razrjeđivanja:

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine je 72 sata pri temperaturi od 30 °C. S mikrobiološkog stajališta razrijeđeni lijek potrebno je odmah primijeniti. Ako se lijek ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljene otopine postaju odgovornost korisnika, i obično nisu dulji od 24 sata pri temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako je postupak razrjeđivanja proveden u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prije otvaranja: Čuvati u hladnjaku (2 – 8 °C).

#### Čuvanje izvan hladnjaka:

Rokuronijev bromid otopina za injekciju može se čuvati i izvan hladnjaka na temperaturi do 30 °C kroz maksimalno 12 tjedana, a nakon toga se mora baciti. Lijek se ne smije vraćati u hladnjak nakon što je čuvan izvan njega. Vrijeme čuvanja ne smije premašiti rok trajanja.

Za uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka pogledajte dio 6.3.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Prozirna staklena bočica (tip I) s čepom (brombutilna guma) i žutom aluminijskom „flip-off“ kapičom.

Veličina pakiranja: 10 x 5 ml

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Samo za jednokratnu primjenu.

Neiskorištenu otopinu potrebno je baciti.

Prije primjene otopinu treba vizualno pregledati. Treba upotrebljavati samo bistre otopine bez čestica.

Ustanovljeno je da je rokuronijev bromid otopina za injekciju kompatibilna s: natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9%), glukozom 50 mg/ml (5%), glukozom 50 mg/ml (5%) u natrijevom kloridu 9 mg/ml (0,9%), vodom za injekcije, otopinom Ringerova laktata te Haemaccel-om za pripremu otopina koncentracija od 0,5 mg/ml i 2 mg/ml.

Ako se rokuronij bromid otopina za injekciju primjenjuje putem iste infuzijske linije kao i drugi lijekovi, važno je da infuzijska linija bude odgovarajuće isprana (npr. otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za infuziju) između primjene rokuronij bromid otopine za injekciju i lijekova za koje je dokazana inkompatibilnost s rokuronijevim bromidom ili za koje nije ustanovljena kompatibilnost s rokuronijevim bromidom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN

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

HR-H-685687215

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 05. prosinca 2018.

Datum obnove odobrenja: 14. prosinca 2022.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

14. prosinca 2022.