

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Rocuronium bromide Kalceks 10 mg/ml injekčný/infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml roztoku obsahuje 10 mg rokuróniumbromidu.

Jedna injekčná liekovka s 5 ml roztoku obsahuje 50 mg rokuróniumbromidu.

Pomocná látka so známym účinkom: 1 ml obsahuje 1,64 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok.

Číry, bezfarebný alebo jemne žltý roztok, bez viditeľných častíc.

pH roztoku: 3,8-4,2.

Osmolalita: približne 280 mosmol/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Rokuróniumbromid je indikovaný ako doplnok pri celkovej anestézii na uľahčenie tracheálnej intubácie počas rutinného úvodu do anestézie a na vyvolanie relaxácie kostrových svalov počas chirurgického výkonu u dospelých a pediatrických pacientov (od donosených novorodencov po dospievajúcich [0 až < 18 rokov]). Rokuróniumbromid sa tiež používa u dospelých na uľahčenie tracheálnej intubácie počas rýchleho úvodu do anestézie a ako doplnok na uľahčenie intubácie a mechanickej ventilácie na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Tak ako iné nervovosvalové blokátory, majú rokuróniumbromid podávať alebo na jeho podávanie majú dohliadať iba skúsení lekári, ktorí sú oboznámení s účinkom a používaním týchto liekov.

Ako aj pri iných nervovosvalových blokátoroch má byť dávkovanie rokuróniumbromidu pre každého pacienta individuálne upravené. Pri určovaní dávky je potrebné vziať do úvahy spôsob anestézie a predpokladanú dĺžku chirurgického výkonu, spôsob sedácie a predpokladanú dĺžku mechanickej ventilácie, možnú interakciu s inými liekmi, ktoré sú podávané súbežne, a stav pacienta.

Kvôli posúdeniu úrovne nervovosvalovej blokády a jej odznenia sa odporúča použitie vhodnej techniky na sledovanie nervovosvalovej aktivity.

Inhalačné anestetiká zosilňujú nervovosvalové blokujúce účinky rokuróniumbromidu. Toto zosilnenie sa však stáva klinicky relevantné počas anestézie, keď prchavé látky dosiahnu v tkanivách koncentrácie potrebné pre túto interakciu. Preto sa počas dlhotrvajúcich procedúr (dlhších ako 1 hodina) v celkovej inhalačnej anestézii má upraviť dávkovanie rokuróniumbromidu podaním nižších udržiavacích dávok v menej častých intervaloch alebo použitím nižších rýchlostí infúzie rokuróniumbromidu (pozri časť 4.5).

Nasledujúce odporúčania môžu slúžiť ako všeobecný návod pre dávkovanie u dospelých pacientov pri tracheálnej intubácii a svalovej relaxácii počas krátkych až dlhotrvajúcich chirurgických výkonov a na použitie na jednotke intenzívnej starostlivosti.

## **Chirurgické výkony**

### Tracheálna intubácia

Štandardná dávka pri intubácii počas štandardnej anestézie je 0,6 mg/kg rokuróniumbromidu, po ktorej sa do 60 sekúnd dosiahnu podmienky vhodné na intubáciu u takmer všetkých pacientov. Na uľahčenie podmienok na tracheálnu intubáciu počas rýchleho úvodu do anestézie sa odporúča dávka 1,0 mg/kg rokuróniumbromidu, po ktorej sa do 60 sekúnd dosiahnu podmienky vhodné na intubáciu u takmer všetkých pacientov. Ak sa dávka 0,6 mg/kg rokuróniumbromidu použije pri rýchlom úvode do anestézie, odporúča sa intubovať pacienta 90 sekúnd po podaní rokuróniumbromidu.

O používaní rokuróniumbromidu počas rýchleho úvodu do anestézie u pacientok postupujúcich cisársky rez je odporúčanie uvedené v časti 4.6.

### Vyššie dávky

Ak u individuálnych pacientov existuje dôvod na použitie vyšších dávok, z klinických štúdií nevyplýva žiadny náznak toho, že použitie úvodných dávok do 2 mg/kg rokuróniumbromidu je spojené so zvýšenou frekvenciou alebo závažnosťou kardiovaskulárnych účinkov. Použitie týchto vysokých dávok rokuróniumbromidu skracuje čas nástupu účinku a predlžuje jeho trvanie (pozri časť 5.1).

### Udržiavacie dávkovanie

Odporúčaná udržiavacia dávka je 0,15 mg/kg rokuróniumbromidu; v prípade dlhotrvajúcej inhalačnej anestézie sa má táto dávka znížiť na 0,075-0,1 mg/kg rokuróniumbromidu. Udržiavacie dávky je najvhodnejšie podať, keď amplitúda zášklbu dosiahne 25 % kontrolnej amplitúdy zášklbu alebo ak sú prítomné 2 až 3 odpovede na sériu štyroch podnetov (angl. train of four, TOF).

### Kontinuálna infúzia

Ak sa rokuróniumbromid podáva formou kontinuálnej infúzie, odporúča sa podať úvodnú dávku 0,6 mg/kg rokuróniumbromidu a keď nervovosvalová blokáda začne odznievať, začať s podávaním infúzie. Rýchlosť infúzie sa má nastaviť tak, aby sa udržiavala amplitúda zášklbu na 10 % kontrolnej amplitúdy zášklbu alebo aby sa udržiavali 1 až 2 odpovede na sériu štyroch podnetov. U dospelých pacientov počas intravenózne anestézie sa rýchlosť infúzie potrebná na udržanie nervovosvalovej blokády na tejto úrovni pohybuje v rozmedzí 0,3-0,6 mg/kg/h (300-600 mikrogramov/kg/h) a pri inhalačnej anestézii sa rýchlosť infúzie pohybuje v rozmedzí 0,3-0,4 mg/kg/h. Keďže sa požiadavky na rýchlosť infúzie líšia v závislosti od jednotlivého pacienta a použitého spôsobu anestézie, je nepretržité monitorovanie nervovosvalovej blokády nevyhnutné.

### Pediatrická populácia

U novorodencov (0-27 dní), dojčiat (28 dní - 2 mesiace), batoliat (3-23 mesiacov), detí (2-11 rokov) a dospievajúcich (12-17 rokov) je odporúčaná dávka pri intubácii počas rutínnej anestézie a udržiavacia dávka podobná dávkam u dospelých.

Avšak dĺžka trvania účinku jednorazovej dávky pri intubácii bude u novorodencov a dojčiat dlhšia ako u detí (pozri časť 5.1).

Rýchlosti infúzie pri kontinuálnej infúzii v pediatrickej populácii sú rovnaké ako u dospelých, s výnimkou detí (2-11 rokov). U detí vo veku 2-11 rokov môžu byť potrebné vyššie rýchlosti infúzie.

Preto sa u detí (2-11 rokov) odporúčajú rovnaké rýchlosti úvodnej infúzie ako u dospelých, ktoré sa potom upraví tak, aby sa amplitúda zášklbu udržiavala na 10 % kontrolnej amplitúdy zášklbu alebo aby sa udržali 1 alebo 2 odpovede na sériu štyroch podnetov počas výkonu.

Skúsenosť s použitím rokuróniumbromidu pri rýchlom úvode do anestézie je u pediatrických pacientov obmedzená. Preto sa rokuróniumbromid neodporúča používať na uľahčenie podmienok tracheálnej intubácie počas rýchleho úvodu do anestézie u pediatrických pacientov.

#### Starší pacienti a pacienti s ochorením pečene a /alebo žlčových ciest a/alebo so zlyhaním obličiek

Štandardná dávka pri intubácii u starších pacientov a pacientov s ochorením pečene a/alebo žlčových ciest a/alebo so zlyhaním obličiek počas rutinej anestézie je 0,6 mg/kg rokuróniumbromidu.

U pacientov, u ktorých sa očakáva predĺžené trvanie účinku rokuróniumbromidu, sa na rýchly úvod do anestézie má zväziť dávka 0,6 mg/kg. Bez ohľadu na použitú techniku anestézie je odporúčaná udržiavacia dávka u týchto pacientov 0,075-0,1 mg/kg rokuróniumbromidu, a odporúčaná rýchlosť infúzie je 0,3-0,4 mg/kg/h (pozri časť Kontinuálna infúzia). (Pozri tiež časť 4.4).

#### Pacienti s nadváhou a obézni pacienti

Pri použití u pacientov s nadváhou a obéznymi pacientov (definovaných ako pacienti s telesnou hmotnosťou 30 % alebo viac nad ideálnu telesnú hmotnosť) sa majú dávky znížiť tak, že sa berie do úvahy ideálna telesná hmotnosť.

### **Postupy intenzívnej starostlivosti**

#### Tracheálna intubácia

Na tracheálnu intubáciu sa majú používať rovnaké dávky, ako je uvedené vyššie pri chirurgických výkonoch.

#### Udržiavacie dávkovanie

Odporúča sa použiť úvodná nasycovacia dávka 0,6 mg/kg rokuróniumbromidu, po ktorej nasleduje kontinuálna infúzia hneď, ako sa obnoví amplitúda záškľbu na 10 % kontrolnej amplitúdy záškľbu alebo po opätovnom objavení sa 1 až 2 odpovedí na sériu štyroch podnetov. Dávkovanie sa má vždy titrovať podľa účinku u individuálneho pacienta. Odporúčaná úvodná rýchlosť infúzie na udržiavanie 80-90% nervovosvalovej blokády (1 až 2 záškľby pri TOF stimulácii) u dospelých pacientov je 0,3-0,6 mg/kg/h počas prvej hodiny podávania, ktorá sa musí počas nasledujúcich 6-12 hodín znížiť podľa individuálnej odpovede. Potom požiadavky na individuálne dávkovanie zostávajú relatívne konštantné.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa medzi pacientmi zistili veľké rozdiely v rýchlostiach hodinovej infúzie, s priemernými rýchlosťami hodinovej infúzie pohybujúcimi sa v rozmedzí 0,2-0,5 mg/kg/h v závislosti od povahy a rozsahu orgánového zlyhania (orgánových zlyhaní), súbežnej medicíny a individuálnych charakteristík pacienta. Na zabezpečenie optimálnej individuálnej kontroly pacienta sa dôrazne odporúča monitorovanie nervovosvalového prenosu. Bolo skúmané podávanie až do 7 dní.

#### Osobitné skupiny

Z dôvodu nedostatku údajov o bezpečnosti a účinnosti sa rokuróniumbromid neodporúča na uľahčenie mechanickej ventilácie pri intenzívnej starostlivosti u pediatrických a geriatrických pacientov.

#### Spôsob podávania

Rokuróniumbromid sa podáva intravenózne buď formou bolusovej injekcie alebo formou kontinuálnej infúzie (pozri časť 6.6).

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na rokurónium alebo bromidový ión alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Keďže rokuróniumbromid spôsobuje paralýzu dýchacích svalov, je u pacientov, ktorým sa tento liek podáva, povinná mechanickej ventilácia až do obnovenia adekvátneho spontánneho dýchania. Ako pri

všetkých nervovosvalových blokátoroch je dôležité predvídať ťažkosti s intubáciou, najmä ak sa používa ako súčasť techniky pre rýchly úvod do celkovej anestézie.

Tak ako pri iných nervovosvalových blokátoroch bola pre rokuróniumbromid hlásená reziduálna nervovosvalová blokáda. Aby sa predišlo komplikáciám v dôsledku reziduálnej nervovosvalovej blokády, odporúča sa extubovať pacienta len po dostatočnom zotavení z nervovosvalovej blokády. U geriatrických pacientov (65 rokov alebo starší) môže existovať zvýšené riziko reziduálnej nervovosvalovej blokády. Do úvahy je potrebné vziať aj ďalšie faktory, ktoré by mohli spôsobiť reziduálnu nervovosvalovú blokádu po extubácii v pooperačnej fáze (ako napr. liekové interakcie alebo stav pacienta). Ak sa nepoužíva ako súčasť bežnej klinickej praxe, má sa zvážiť použitie liečiva s reverzným účinkom (ako napr. sugammadex alebo inhibítory acetylcholinesterázy), najmä v tých prípadoch, kedy je výskyt reziduálnej nervovosvalovej blokády pravdepodobnejší.

Medzi nervovosvalovými blokátormi bola hlásená vysoká miera krížovej citlivosti. Preto, ak je to možné, je pred podaním rokuróniumbromidu potrebné vylúčiť precitlivosť na iné nervovosvalové blokátory. Rokuróniumbromid sa má u vnímavých pacientov používať iba vtedy, ak je to absolútne nevyhnutné. Pacienti, u ktorých sa pri celkovej anestézii vyskytla reakcia z precitlivosti, by mali byť následne testovaní na precitlivosť na iné nervovosvalové blokátory.

Rokurónium môže zvýšiť srdcovú frekvenciu.

Vo všeobecnosti bola u pacientov na JIS po dlhodobom používaní nervovosvalových blokátorov zaznamenaná dlhodobá paralýza a/alebo slabosť kostrového svalstva. Aby sa predišlo možnému predĺženiu nervovosvalovej blokády a/alebo predávkovaniu, dôrazne sa počas používania nervovosvalových blokátorov odporúča sledovanie nervovosvalového prenosu. Navyše pacienti majú dostať adekvátnu analgéziu a sedáciu. Okrem toho sa majú nervovosvalové blokátory podľa účinku u individuálneho pacienta titrovať skúsenými lekármi, ktorí sú oboznámení s ich účinkami a vhodnými technikami na sledovanie nervovosvalovej aktivity, alebo pod ich dohľadom.

Po dlhodobom podávaní iných nedepolarizujúcich nervovosvalových blokátorov v kombinácii s liečbou kortikosteroidmi na JIS bola pravidelne hlásená myopatia. Preto u pacientov, ktorí súbežne dostávajú nervovosvalové blokátory a kortikosteroidy, sa má čas používania nervovosvalových blokátorov čo najviac skrátiť.

Ak sa pri intubácii použije suxametónium, má sa podanie rokuróniumbromidu oddialiť dovtedy, kým sa pacient klinicky nezotaví z nervovosvalovej blokády vyvolanej suxametóniom.

Keďže sa rokuróniumbromid vždy používa s inými liekmi a kvôli riziku malígnej hypertermie počas anestézie, a to aj pri absencii známych spúšťacích faktorov, lekári majú byť pred začiatkom anestézie oboznámení so skorými symptómami, potvrdením diagnózy a liečbou malígnej hypertermie. Štúdie na zvieratách ukázali, že rokuróniumbromid nie je spúšťáčom malígnej hypertermie. Počas postmarketingového sledovania boli pozorované zriedkavé prípady malígnej hypertermie s rokuróniumbromidom; kauzálna asociácia ale nebola preukázaná.

### **Nasledujúce okolnosti môžu ovplyvniť farmakokinetiku a/alebo farmakodynamiku rokuróniumbromidu:**

#### Ochorenie pečene a/alebo žlčových ciest a zlyhanie obličiek

Keďže sa rokuróniumbromid vylučuje močom a žlčou, má sa používať s opatrnosťou u pacientov s klinicky významnými ochoreniami pečene a/alebo žlčových ciest a/alebo zlyhaním obličiek. V týchto skupinách pacientov bolo predĺženie účinku pozorované pri dávkach 0,6 mg/kg rokuróniumbromidu.

#### Predĺžený čas cirkulácie

Stavy spojené s predĺženým časom cirkulácie, ako napr. kardiovaskulárne ochorenie, vysoký vek a edematózný stav vedúci k zvýšenému distribučnému objemu, môžu prispieť k pomalšiemu nástupu účinku. Doba trvania účinku sa tiež môže predĺžiť v dôsledku zníženého plazmatického klirensu.

### Nervovosvalové ochorenie

Tak ako iné nervovosvalové blokátory má byť rokuróniumbromid používaný s mimoriadnou opatnosťou u pacientov s nervovosvalovým ochorením alebo po poliomyelitíde, keďže v týchto prípadoch môže byť odpoveď na nervovosvalové blokátory významne zmenená. Rozsah a charakter tejto zmeny sa môžu výrazne odlišovať. U pacientov s myasténiou gravis alebo s myasténickým (Eatonovým-Lambertovým) syndrómom môžu mať malé dávky rokuróniumbromidu veľmi silné účinky a rokuróniumbromid sa má titrovať podľa odpovede.

### Hypotermia

Pri chirurgickom výkone za hypotermických podmienok sa nervovosvalová blokáda spôsobená rokuróniumbromidom zvyšuje a doba trvania účinku sa predlžuje.

### Obezita

Ako pri iných nervovosvalových blokátoroch môže rokuróniumbromid u obéznych pacientov vykazovať predĺžený účinok a predĺžené spontánne vymiznutie účinkov, ak sú podávané dávky vypočítané podľa aktuálnej telesnej hmotnosti.

### Popáleniny

Je známe, že u pacientov s popáleninami vzniká rezistencia na nedepolarizujúce nervovosvalové blokátory. Odporúča sa titrovať dávku podľa odpovede.

### Stavy, ktoré môžu zvýšiť účinky rokuróniumbromidu

Hypokaliémia (napr. po silnom vracaní, hnačke a liečbe diuretikami), hypermagneziémia, hypokalcémia (po masívnych transfúziách), hypoproteinémia, dehydratácia, acidóza, hyperkapnia, kachexia.

Z tohto dôvodu sa majú upraviť závažné poruchy elektrolytovej rovnováhy, zmeny pH krvi alebo dehydratácia, ak je to možné.

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Pre nasledujúce lieky bol preukázaný vplyv na rozsah a/alebo dĺžku trvania účinku nedepolarizujúcich nervovosvalových blokátorov.

### **Účinok iných liekov na rokuróniumbromid**

#### Zvýšený účinok:

- Prchavé halogénové anestetiká zosilňujú nervovosvalovú blokádu spôsobenú rokuróniumbromidom. Účinok je zjavný len pri udržiavacom dávkovaní (pozri časť 4.2). Zrušenie nervovosvalovej blokády inhibítormi acetylcholinesterázy môže byť tiež inhibované.
- Vysoké dávky tiopentalu, methohexitalu, ketamínu, fentanylu, gramhydroxybutyrátu, etomidátu a propofolu.
- Iné nedepolarizujúce nervovosvalové blokátory.
- Po intubácii so suxametóniom (pozri časť 4.4).
- Súbežné dlhodobé používanie kortikosteroidov a rokuróniumbromidu na JIS môže mať za následok predĺžené trvanie nervovosvalovej blokády alebo myopatiu (pozri časti 4.4 a 4.8).

#### Iné lieky:

- Antibiotiká: aminoglykozidové, linkozamidové a polypeptidové antibiotiká, acylaminopenicilínové antibiotiká, tetracyklíny, vysoké dávky metronidazolu.
- Diuretiká, tiamín, MAO inhibítory, chinidín a jeho izomér chinín, protamín, adrenergne blokátory, soli magnézia, blokátory kalciového kanálu, soli lítia, lokálne anestetiká (intravenózne lidokaín, epidurálne bupivakaín) a akútne podanie fenytoínu alebo betablokátorov.

Rekurarizácia bola hlásená po pooperačnom podaní aminoglykozidových, linkozamidových, polypeptidových a acylaminopenicilínových antibiotík, chinidínu, chinínu a solí magnézia (pozri časť 4.4).

#### Znížený účinok:

- Deriváty neostigmínu, edrofónia, pyridostigmínu, aminopyridínu.
- Predchádzajúce dlhodobé podávanie kortikosteroidov, fenytoínu alebo karbamazepínu.
- Noradrenalín (norepinefrín), azatioprín (iba prechodný a obmedzený účinok), teofylín, chlorid vápenatý, chlorid draselný.
- Inhibitory proteáz (gabexát, ulinastatín).

#### Rôzny účinok:

- Podanie iných nedepolarizujúcich nervovosvalových blokátorov v kombinácii s rokuróniumbromidom môže vyvolať zoslabenie alebo zosilnenie nervovosvalovej blokády v závislosti od poradia podania a druhu použitých nervovosvalových blokátoroch.
- Suxametónium podané následne po rokuróniumbromidu môže vyvolať zosilnenie alebo zoslabenie nervovosvalovej blokády vyvolanej rokuróniumbromidom.

#### **Účinok rokuróniumbromidu na iné lieky**

Rokuróniumbromid v kombinácii s lidokaínom môže spôsobiť rýchlejší nástup účinku lidokaínu.

#### Pediatrická populácia

Žiadne formálne interakčné štúdie neboli vykonané. Vyššie uvedené interakcie a osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní u dospelých (pozri časť 4.4) sa majú vziať do úvahy aj u pediatrických pacientov.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

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

##### Cisársky rez

U pacientok podstupujúcich cisársky rez sa rokuróniumbromid môže použiť ako súčasť techniky rýchleho úvodu do celkovej anestézie, ak sa nepredpokladajú žiadne ťažkosti pri intubácii a podá sa dostatočná dávka anestetika alebo po intubácii uľahčenej suxametóniom. Avšak rokuróniumbromid v dávkach 0,6 mg/kg nemusí vyvolať adekvátne podmienky na intubáciu do 90 sekúnd po podaní. Táto dávka sa ukázala ako bezpečná u rodičiek podstupujúcich cisársky rez.

Rokuróniumbromid nemá vplyv na Apgarovej skóre, svalový tonus plodu alebo kardiorespiračnú adaptáciu. Z vyšetrení vzoriek pupočníkovej krvi je zjavné, že dochádza iba k minimálnemu prestupu rokuróniumbromidu placentou, ktoré nevedie k pozorovaniu klinických nežiaducich účinkov u novorodenca.

Poznámka 1: Počas rýchleho úvodu do celkovej anestézie sa skúmali dávky 1,0 mg/kg rokuróniumbromidu, ale nie u pacientok podstupujúcich cisársky rez. Preto sa v tejto skupine pacientok odporúča iba dávka 0,6 mg/kg.

Poznámka 2: Odznenie nervovosvalovej blokády vyvolanej nervovosvalovými blokátormi môže byť inhibované alebo neuspokojivé u pacientok, ktoré dostávajú soli magnézia pri toxémii v gravidite, pretože soli magnézia zvyšujú nervovosvalovú blokádu. U týchto pacientok je preto potrebné znížiť dávku rokuróniumbromidu a titrovať ho podľa amplitúdy zášklbu.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa rokuróniumbromid vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali nevýznamné hladiny rokuróniumbromidu v materskom mlieku.

Údaje o používaní rokuróniumbromidu u človeka počas laktácie nie sú k dispozícii.

Rokuróniumbromid sa má podávať dojčiacim ženám iba vtedy, keď ošetrojúci lekár rozhodne, že prínosy podania prevažujú nad rizikami. Po podaní jednorazovej dávky sa odporúča zdržať sa ďalšieho dojčenia počas doby odpovedajúcej piatim polčasom vylučovania rokurónia, tj. asi 6 hodín.

#### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku tohto lieku na plodnosť.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Rokuróniumbromid má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Keďže sa rokuróniumbromid používa ako doplnok k celkovej anestézii, u pacientov ošetrovaných ambulantne sa uplatňujú preventívne opatrenia zvyčajné po celkovej anestézii. Počas prvých 24 hodín po úplnom zotavení z nervovosvalovej blokády navodenej rokuróniumbromidom sa neodporúča obsluhovať potenciálne nebezpečné stroje alebo viesť vozidlá.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie vyskytujúce sa nežiaduce liekové reakcie zahŕňajú bolesť/reakcie v mieste aplikácie injekcie, zmeny vo vitálnych funkciách a predĺženú nervovosvalovú blokádu. Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie hlásené počas sledovania po uvedení lieku na trh sú „anafylaktické a anafylaktoidné reakcie“ a sprievodné príznaky. Pozri tiež vysvetlivky pod tabuľkou.

Frekvencia nežiaducich účinkov je klasifikovaná do týchto kategórií:

Menej časté	( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )
Zriedkavé	( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )
Veľmi zriedkavé	( $< 1/10\ 000$ )
Neznáme	(z dostupných údajov)

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Preferovaný termín <sup>1</sup>		
	Menej časté / zriedkavé <sup>2</sup>	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť Anafylaktická reakcia Anafylaktoidná reakcia Anafylaktický šok Anafylaktoidný šok	
Poruchy nervového systému		Ochabnutá paralýza	
Poruchy oka			Mydriáza <sup>3</sup> Fixované zrenice <sup>3</sup>
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Tachykardia		Kounisov syndróm
Poruchy ciev	Hypotenzia	Kolaps cirkulácie a šok Návaly horúčavy	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Bronchospazmus	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Angioneurotický edém Žihľavka Vyrážka Erytematózna vyrážka	

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Svalová slabosť <sup>4</sup> Steroidová myopatia <sup>4</sup>	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Neúčinnosť lieku Zníženie účinku lieku / terapeutického odpovede Zvýšenie účinku lieku / terapeutického odpovede Bolesť v mieste podania Reakcia v mieste podania	Opuch tváre	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Predĺžená nervovosvalová blokáda Oneskorené zotavenie z anestézie	Ťažkosti s priechodnosťou dýchacích ciest počas anestézie	

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

<sup>2</sup> Údaje zo sledovania po uvedení lieku na trh neposkytujú presné hodnoty výskytu. Z tohto dôvodu bola frekvencia hlásení rozdelená do dvoch a nie piatich kategórií.

<sup>3</sup> V kontexte potenciálneho zvýšenia permeability alebo narušenia integrity hematoencefalickej bariéry.

<sup>4</sup> Po dlhodobom používaní na JIS.

### Anafylaxia

Aj keď veľmi zriedkavo, boli hlásené závažné anafylaktické reakcie na nervovosvalové blokátory, vrátane rokuróniumbromidu. Anafylaktické / anafylaktoidné reakcie zahŕňajú: bronchospazmus, kardiovaskulárne zmeny (napr. hypotenzia, tachykardia, kolaps cirkulácie – šok) a zmeny na koži (napr. angioedém, žihľavka). V niektorých prípadoch boli tieto reakcie fatálne. Vzhľadom na možnú závažnosť týchto reakcií sa má vždy predpokladať ich možný výskyt a prijať nevyhnutné opatrenia.

Keďže je o nervovosvalových blokátoroch známe, že sú schopné vyvolať vyplavenie histamínu lokálne v mieste podania injekcie aj systémovo, pri podaní týchto liekov je vždy potrebné vziať do úvahy možný výskyt svrbenia a erytematózne reakcie v mieste podania injekcie a/alebo generalizované histaminoidné (anafylaktoidné) reakcie (pozri tiež vyššie informácie pre anafylaktické reakcie).

V klinických štúdiách bolo pozorované iba malé zvýšenie priemerných plazmatických hladín histamínu po rýchlom bolusovom podaní 0,3-0,9 mg/kg rokuróniumbromidu.

### Predĺžená nervovosvalová blokáda

Najčastejšia nežiaduca reakcia na nedepolarizujúce nervovosvalové blokátory ako skupinu liekov pozostáva z predĺženia farmakologického účinku lieku nad požadované časové obdobie. Toto sa môže meniť od slabosti kostrového svalstva po intenzívnu a dlhodobú paralýzu kostrového svalstva vedúcu k respiračnej nedostatočnosti alebo apnoe.

### Myopatia

Po použití nervovosvalových blokátorov v kombinácii s kortikosteroidmi na JIS bola hlásená myopatia (pozri časť 4.4).

### Lokálne reakcie v mieste podania injekcie

Počas rýchleho úvodu do anestézie bola hlásená bolesť pri injekcii, predovšetkým ak pacient ešte úplne nestratil vedomie a najmä ak sa ako úvodné liečivo užil propofol. V klinických štúdiách bola zaznamenaná bolesť po injekcii u 16 % pacientov, ktorí podstúpili rýchly úvod do anestézie s propofolom a u menej ako 0,5 % pacientov, ktorí podstúpili rýchly úvod do anestézie s fentanylom a tiopentalom.



### Pediatrická populácia

Metaanalýza z 11 klinických štúdií u pediatrických pacientov (n=704) s rokuróniumbromidom (do 1 mg/kg) preukázala, že ako nežiaduca reakcia lieku bola identifikovaná tachykardia 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 nervovosvalovej blokády sa u pacienta má pokračovať v podpore dýchania a v sedácii. V tejto situácii sú dve možnosti na reverziu nervovosvalovej blokády: (1) U dospelých sa na reverziu intenzívnej (silnej) a hlbkej blokády môže použiť sugammadex. Dávka sugammadexu, ktorá sa má podať, závisí od miery nervovosvalovej blokády. (2) Akonáhle nastane spontánne odznenie, môže sa použiť inhibítor acetylcholinesterázy (napr. neostigmín, edrofónium, pyridostigmín) alebo sugammadex, podávané v primeraných dávkach. Ak podanie inhibítorov acetylcholinesterázy pri reverzii nervovosvalového účinku rokuróniumbromidu zlyhá, musí sa pokračovať v podpore dýchania až do obnovenia spontánneho dýchania. Opakované dávky inhibítora acetylcholinesterázy môžu byť nebezpečné.

V štúdiách na zvieratách až do podania kumulatívnej dávky 70 x ED<sub>90</sub> (135 mg/kg rokuróniumbromidu) nedošlo k závažnej depresii kardiovaskulárnej funkcie vedúcej v konečnom dôsledku ku kolapsu srdca.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: myorelaxanciá, periférne pôsobiace myorelaxanciá.  
ATC kód: M03AC09

#### Mechanizmus účinku

Rokuróniumbromid je nedepolarizujúci nervovosvalový blokátor s rýchlym nástupom a stredne dlhým časom účinku, ktorý vykazuje všetky charakteristické farmakologické účinky typické pre túto skupinu liečiv (kurariformné). Účinkuje kompetíciou na nikotínových cholínergných receptoroch na motorickej platničke. Tento účinok je antagonizovaný inhibítormi acetylcholinesterázy, ako je neostigmín, edrofónium a pyridostigmín.

#### Farmakodynamické účinky

ED<sub>90</sub> (dávka potrebná na vyvolanie 90% depresie amplitúdy zášklbu na palci pri stimulácii ulnárneho nervu) počas intravenózne anestézie je približne 0,3 mg/kg rokuróniumbromidu. ED<sub>95</sub> u dojčiat je nižšia ako u dospelých a detí (0,25; 0,35 a 0,40 mg/kg v uvedenom poradí). Klinické trvanie účinku (trvanie do spontánneho odznenia relaxácie na 25 % kontrolnej amplitúdy zášklbu) pri podaní 0,6 mg/kg rokuróniumbromidu je 30-40 minút. Celkové trvanie účinku (doba do spontánneho odznenia relaxácie na 90 % kontrolnej amplitúdy zášklbu) je 50 minút. Priemerný čas spontánneho obnovenia amplitúdy zášklbu z 25 na 75 % (index odznenia) po bolusovej dávke 0,6 mg/kg rokuróniumbromidu je 14 minút. Pri nižšom dávkovaní 0,3-0,45 mg/kg rokuróniumbromidu (1-1,5 x ED<sub>90</sub>) je nástup účinku pomalší a trvanie účinku je kratšie. Pri vyšších dávkach 2 mg/kg je klinické trvanie účinku 110 minút.

#### Intubácia počas rutínnej anestézie

Do 60 sekúnd po intravenóznom podaní dávky 0,6 mg/kg rokuróniumbromidu (2 x ED<sub>90</sub> pri intravenózne anestézii) je možné dosiahnuť vhodné podmienky na intubáciu takmer u všetkých pacientov, z ktorých je 80 % prípadov intubácie hodnotených ako vynikajúce. Celková svalová

paralýza dostatočná pre akýkoľvek typ výkonu nastáva do 2 minút. Po podaní 0,45 mg/kg rokuróniumbromidu sú vhodné podmienky na intubáciu prítomné po 90 sekundách.

#### Rýchly úvod do celkovej anestézie

Počas rýchleho úvodu do celkovej anestézie sa vhodné podmienky na intubáciu dosiahnu do 60 sekúnd u 93 % pacientov pri použití propofolu alebo u 96 % pacientov pri použití fentanyl/tiopentalu, ktoré boli podané po dávke 1,0 mg/kg rokuróniumbromidu. Z toho sa 70 % hodnotí ako vynikajúce. Klinické trvanie účinku pri tejto dávke dosahuje 1 hodinu, počas ktorej sa nervovosvalová blokáda môže bezpečne zrušiť. Po dávke 0,6 mg/kg rokuróniumbromidu sa vhodné podmienky na intubáciu dosiahnu do 60 sekúnd pri rýchlom úvode do celkovej anestézie u 81 % pacientov pri použití propofolu a 75 % pacientov pri použití fentanyl/tiopentalu.

Dávky vyššie ako 1,0 mg/kg rokuróniumbromidu nezlepšujú vnímateľným spôsobom podmienky na intubáciu, avšak doba trvania účinku sa predlžuje. Dávky vyššie ako 4 x ED<sub>90</sub> neboli skúmané.

#### Pediatrická populácia

Priemerný čas nástupu účinku u dojčiat, batoliat a detí pri dávke pre intubáciu 0,6 mg/kg je mierne kratší ako čas nástupu účinku u dospelých. Porovnanie v rámci vekových skupín u pediatrických pacientov ukázalo, že priemerný čas nástupu účinku u novorodencov a dospievajúcich (1,0 min) je mierne dlhší než u dojčiat, batoliat a detí (0,4; 0,6 a 0,8 min v uvedenom poradí). Trvanie relaxácie a čas potrebný na odznenie relaxácie majú tendenciu byť kratšie u detí ako u dojčiat a dospelých. Porovnanie v rámci vekových skupín pediatrických pacientov preukázalo, že priemerný čas opätovného zaznamenania T<sub>3</sub> bol predĺžený u novorodencov a dojčiat (56,7 a 60,7 min v uvedenom poradí) v porovnaní s batoliatami, deťmi a dospievajúcimi (45,4; 37,6 a 42,9 min v uvedenom poradí).

#### **Priemerný čas (štandardná odchýlka) do nástupu a klinického trvania účinku po úvodnej dávke 0,6 mg/kg rokurónia pri intubácii\* počas (udržiavacej) anestézie so sevofluránom/oxidom dusným a izofluránom/oxidom dusným (pediatrickí pacienti), skupina pacientov definovaná protokolom (PP group)**

	Čas do minimálnej blokády** (min)	Čas do opätovného zaznamenania T <sub>3</sub> ** (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)
Batoliatá (3 mesiace – 23 mesiacov) n=28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n=27
Deti (2-11 rokov) n=34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
Dospievajúci (12-17 rokov) n=31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n=30

\* Dávka rokurónia podaná do 5 sekúnd.

\*\* Počítané od ukončenia podávania dávky rokurónia pri intubácii.

#### Geriatrickí pacienti a pacienti s ochorením pečene a/alebo žlčových ciest a/alebo zlyhaním obličiek

Trvanie účinku udržiavacích dávok 0,15 mg/kg rokuróniumbromidu môže byť o niečo dlhšie pri anestézii enfluránom a izofluránom u geriatrických pacientov a pacientov s ochorením pečene a/alebo obličiek (približne 20 minút) ako u pacientov bez poškodenia funkcií exkretčných orgánov pri intravenózne anestézii (približne 13 minút) (pozri časť 4.2). Nepozoroval sa kumulatívny účinok (progresívne predĺženie trvania účinku) pri opakovanom podávaní udržiavacích dávok pri odporúčanej hladine.

#### Jednotka intenzívnej starostlivosti

Po kontinuálnej infúzii na jednotke intenzívnej starostlivosti závisí čas na obnovenie koeficientu série štyroch podnetov na 0,7 od stupňa blokády na konci infúzie. Po kontinuálnej infúzii počas 20 hodín

a viac je medián (rozsah) času medzi odpoveďou T<sub>2</sub> na sériu štyroch podnetov a obnovením koeficientu série štyroch podnetov na 0,7 približne 1,5 (1-5) hodín u pacientov bez multiorgánového zlyhania a 4 (1-25) hodín u pacientov s multiorgánovým zlyhaním.

#### Kardiovaskulárny chirurgický výkon

U pacientov, ktorí podstupujú kardiovaskulárny chirurgický výkon, sú najčastejšími kardiovaskulárnymi zmenami počas nástupu maximálnej blokády po podaní 0,6-0,9 mg/kg rokuróniumbromidu mierne a klinicky nevýznamné zvýšenie tepovej frekvencie do 9 % a zvýšenie arteriálneho krvného tlaku do 16 % v porovnaní s referenčnými hodnotami.

#### Reverzcia svalovej relaxácie

Podanie inhibítorov acetylcholinesterázy (neostigmín, pyridostigmín alebo edrofónium) pri opätovnom zaznamenaní T<sub>2</sub> alebo pri prvých klinických znakoch odznievania relaxácie pôsobí proti účinku rokuróniumbromidu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Distribúcia a eliminácia

Po intravenóznom podaní jednorazovej bolusovej dávky rokuróniumbromidu je časový priebeh koncentrácie v plazme v troch exponenciálnych fázach. U zdravých dospelých je priemerný (95% IS) polčas eliminácie 73 (66-80) minút, (zdanlivý) distribučný objem v rovnovážnom stave je 203 (193-214) ml/kg a plazmatický klírens je 3,7 (3,5-3,9) ml/kg/min.

Rokurónium sa vylučuje močom a žlčou. Vylučovanie močom dosiahne 40 % v priebehu 12-24 hodín. Po injekčnom podaní izotopom označenej dávky rokuróniumbromidu sa zistilo, že vylučovanie izotopu je v priemere 47 % močom a 43 % stolicou počas 9 dní. Približne 50 % sa vylučuje ako pôvodná látka.

#### Biotransformácia

V plazme nie sú zistené žiadne metabolity.

#### Pediatrická populácia

Farmakokinetika rokuróniumbromidu u pediatrických pacientov (n=146) vo vekovom rozpätí od 0 do 17 rokov sa hodnotila pomocou populačnej analýzy združených farmakokinetických údajov z dvoch klinických skúšaní anestézie sevofluránom (indukcia) a izofluránom/oxidom dusným (udržiavanie). Zistilo sa, že všetky farmakokinetické parametre boli lineárne proporcionálne k telesnej hmotnosti znázornené pomocou podobného klírnsu (l/h/kg). Distribučný objem (l/kg) a polčas eliminácie (h) sa znižuje s vekom (roky). Farmakokinetické parametre typických pediatrických pacientov v rámci každej vekovej skupiny sú zhrnuté nižšie.

#### **Odhadované farmakokinetické (PK) parametre (priemer (štandardná odchýlka)) rokuróniumbromidu u typických pediatrických pacientov počas anestézie sevofluránom/oxidom dusným (indukcia) a izofluránom/oxidom dusným (udržiavanie)**

PK parametre	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 <sub>1/2</sub> β (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

#### Geriatrickí pacienti a pacienti s ochorením pečene a/alebo žlčových ciest a/alebo zlyhaním obličiek

V kontrolovaných štúdiách bol plazmatický klírens u geriatrických pacientov a u pacientov s dysfunkciou obličiek znížený, vo väčšine štúdií však bez dosiahnutia hladiny štatistickej

významnosti. U pacientov s ochorením pečene je priemerný polčas eliminácie predĺžený o 30 minút a priemerný plazmatický klírens znížený o 1 ml/kg/min (pozri časť 4.2).

#### Jednotka intenzívnej starostlivosti

Ak sa podáva formou kontinuálnej infúzie na uľahčenie mechanickej ventilácie počas 20 hodín alebo dlhšie, zvyšuje sa priemerný polčas eliminácie a priemerný (zdanlivý) distribučný objem v rovnovážnom stave. V kontrolovaných klinických štúdiách sa zistil veľký rozdiel medzi jednotlivými pacientmi súvisiaci s charakterom a rozsahom (multi)orgánového zlyhania a individuálnymi charakteristikami pacienta. U pacientov s multiorgánovým zlyhaním bol zistený priemerný ( $\pm$ SD) eliminačný polčas 21,5 ( $\pm$ 3,3) hodiny, (zdanlivý) distribučný objem v rovnovážnom stave 1,5 ( $\pm$ 0,8) l/kg a plazmatický klírens 2,1 ( $\pm$ 0,8) ml/kg/min (pozri časť 4.2).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Účinky sa v predklinických štúdiách pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Neexistuje zodpovedajúci zvierací model, ktorý by napodobnil obvykle veľmi komplexnú klinickú situáciu u pacienta na JIS. Preto hodnotenie bezpečnosti rokuróniumbromidu pri použití na uľahčenie umelej pľúcnej ventilácie na jednotke intenzívnej starostlivosti vychádza prevažne z výsledkov klinických štúdií.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Chlorid sodný  
Octan sodný, trihydrát  
Kyselina octová, ľadová (na úpravu pH)  
Voda na injekciu

### **6.2 Inkompatibility**

Rokuróniumbromid je fyzikálne inkompatibilný s roztokmi nasledujúcich liečiv: amfotericín, amoxicilín, azatioprín, cefazolín, kloxacilín, dexametazón, diazepam, enoximón, erytromycín, famotidín, furosemid, sodná soľ hydrokortizónsukcinátu, inzulín, intralipid, metohexital, metylprednizolón, sodná soľ prednizolónsukcinátu, tiopental, trimetoprim a vankomycín.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Ak sa rokuróniumbromid podáva tou istou infúznou súpravou, ktorá sa používa aj pre iné liečivá, je dôležité, aby sa táto infúzna súprava dôkladne prepláchlá (napr. 0,9% roztokom NaCl) medzi podaním rokuróniumbromidu a liečiva, pre ktoré je preukázaná inkompatibilita s rokuróniumbromidom alebo pre ktoré sa kompatibilita s rokuróniumbromidom nestanovovala.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Neotvorená injekčná liekovka: 2 roky

#### Nariedený liek:

Po nariedení s infúznymi roztokmi (pozri časť 6.6) bola chemická a fyzikálna stabilita pred použitím preukázaná počas 72 hodín pri teplote 30 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má nariedený liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávania po otvorení a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a zvyčajne by

nemal byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2-8 °C, pokiaľ nariadenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

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

##### Uchovávanie mimo chladničky:

Rokuróniumbromid sa môže uchovávať aj mimo chladničky pri teplote do 25 °C počas maximálne 12 týždňov, po uplynutí tejto doby sa musí zlikvidovať. Liek sa nesmie uložiť späť do chladničky, ak sa uchovával mimo nej. Čas uchovávania nesmie presiahnuť čas použiteľnosti.

Podmienky na uchovávanie po riedení alebo po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

5 ml roztoku v bezfarebnej sklenenej injekčnej liekovke (typ I) s brombutylovou gumovou zátkou a hliníkovým flip-off uzáverom.

Veľkosť balenia: 10 injekčných liekoviek.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

V nominálnych koncentráciách 0,5 mg/ml a 2,0 mg/ml sa preukázalo, že Rocuronium bromide Kalceks je kompatibilný s 0,9% roztokom NaCl, 5% roztokom glukózy, 5% glukózou vo fyziologickom roztoku, sterilnou vodou na injekcie a Ringerovým laktátovým roztokom. Podávanie sa má začať ihneď po zmiešaní a má byť ukončené do 24 hodín.

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

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AS KALCEKS

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

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

### **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

63/0041/19-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 11. februára 2019

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. júna 2023

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2023