

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rocuronium Fresenius Kabi 10 mg/ml
injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml injekčného/infúzneho roztoku obsahuje 10 mg rokurónium-bromidu.
Jedna injekčná liekovka s 5 ml obsahuje 50 mg rokurónium-bromidu.
Jedna injekčná liekovka s 10 ml obsahuje 100 mg rokurónium-bromidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna 5 ml injekčná liekovka obsahuje 0,72 mmol (alebo 16,7 mg) sodíka.

Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 1,44 mmol (alebo 33,4 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok.

Číry, bezfarebný až bledožltohnedý roztok.

pH roztoku: 2,8 až 3,2.

Osmolalita: 270 – 330 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rocuronium Fresenius Kabi je indikovaný dospelým a pediatrickým pacientom (od donosených novorodencov po dospievajúcich [0 až < 18 rokov]) ako pomocná liečba pri celkovej anestézii na uľahčenie tracheálnej intubácie počas rutinného úvodu do anestézie a na vyvolanie relaxácie kostrových svalov počas chirurgického výkonu. Rocuronium Fresenius Kabi sa tiež používa u dospelých na uľahčenie tracheálnej intubácie počas rýchleho úvodu do anestézie a na krátkodobé použitie ako pomocný liek na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) (napr. na uľahčenie intubácie).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Rokurónium-bromid má podávať len zdravotnícky personál so skúsenosťami s používaním nervosvalových blokátorov. Vhodné vybavenie a personál na endotracheálnu intubáciu a umelú ventiláciu majú byť ihneď k dispozícii.

Ako pri iných nervosvalových blokátoroch má byť dávkovanie rokurónium-bromidu 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 nervosvalovej blokády a jej odznenia sa odporúča použitie vhodnej techniky na sledovanie nervosvalovej aktivity.

Inhalačné anestetiká zosilňujú nervosvalové blokujúce účinky rokurónium-bromidu. Toto zosilnenie sa však stáva klinicky relevantné počas anestézie, keď je dosiahnutá určitá koncentrácia prchavých látok v tkanivách. Preto sa počas dlhotrvajúcich procedúr (dlhších ako 1 hodina) v celkovej inhalačnej

anestézii má upraviť dávkovanie rokurónium-bromidu podaním nižších udržiavacích dávok v menej častých intervaloch alebo použitím nižších rýchlostí infúzie rokurónium-bromidu (pozri časť 4.5).

Nasledujúce odporúčania môžu slúžiť ako všeobecný návod na 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 rokurónium-bromidu, 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 rokurónium-bromidu, po ktorej sa do 60 sekúnd dosiahnu podmienky vhodné na intubáciu u takmer všetkých pacientov. Ak sa dávka 0,6 mg/kg rokurónium-bromidu použije pri rýchlom úvode do anestézie, odporúča sa intubovať pacienta 90 sekúnd po podaní rokurónium-bromidu.

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 rokurónium-bromidu je spojené so zvýšenou frekvenciou alebo závažnosťou kardiovaskulárnych účinkov. Použitie týchto vysokých dávok rokurónium-bromidu skracuje čas nástupu účinku a predlžuje jeho trvanie (pozri časť 5.1).

Udržiavacie dávky:

Odporúčaná udržiavacia dávka je 0,15 mg/kg rokurónium-bromidu. V prípade dlhotrvajúcej inhalačnej anestézie sa má táto dávka znížiť na 0,075 – 0,1 mg/kg rokurónium-bromidu.

Udržiavacie dávky je najvhodnejšie podať, keď amplitúda záškľbu dosiahne 25 % kontrolnej amplitúdy záškľbu alebo ak sú prítomné 2 až 3 odpovede na sériu štyroch podnetov (angl. train of four, TOF).

Kontinuálna infúzia:

Ak sa rokurónium-bromid podáva formou kontinuálnej infúzie, odporúča sa podať úvodnú dávku 0,6 mg/kg rokurónium-bromidu a keď nervovosvalová blokáda začne odznievať, začať s podávaním infúzie. Rýchlosť infúzie sa má nastaviť tak, aby sa udržiavala amplitúda záškľbu na 10 % kontrolnej amplitúdy záškľbu 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. 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.

Dávkovanie u tehotných pacientok:

Odporúčaná dávka u pacientok podstupujúcich cisársky rez je iba 0,6 mg rokurónium-bromidu na 1 kg telesnej hmotnosti, keďže dávka 1,0 mg/kg nebola v tejto skupine pacientov skúmaná.

Odznenie nervovosvalovej blokády navodenej 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 rokurónium-bromidu a titrovať ho podľa amplitúdy záškľbu.

Ďalšie informácie pozri v časti 4.6.

Pediatrická populácia

U novorodencov (0 – 27 dní), dojčiat (28 dní až 2 mesiace), batoliat (3 až 23 mesiacov), detí (2 – 11 rokov) a dospievajúcich (12 až 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.

U detí (2 – 11 rokov) sa preto odporúčajú rovnaké rýchlosti úvodnej infúzie ako u dospelých, ktoré sa potom upravujú 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 rokurónium-bromidu pri rýchlom úvode do anestézie je u pediatrických pacientov obmedzená. Rokurónium-bromid sa preto neodporúča používať na uľahčenie podmienok tracheálnej intubácie počas rýchleho úvodu do anestézie u pediatrických pacientov.

Dávkovanie u geriatrických pacientov a u pacientov s ochorením pečene a/alebo žlčových ciest a/alebo so zlyhávaním obličiek:

Štandardná dávka pri intubácii geriatrických pacientov a pacientov s ochorením pečene a/alebo žlčových ciest a/alebo so zlyhávaním obličiek počas rutínnej anestézie je 0,6 mg/kg rokurónium-bromidu. U pacientov, u ktorých sa očakáva predĺžené trvanie účinku rokurónium-bromidu, sa na rýchly úvod do anestézie má zvážiť dávka 0,6 mg/kg, avšak vhodné podmienky na intubáciu nemusia nastať po 90 sekundách po podaní rokurónium-bromidu. Bez ohľadu na použitú techniku anestézie je odporúčaná udržiavacia dávka u týchto pacientov 0,075 – 0,1 mg/kg rokurónium-bromidu a odporúčaná rýchlosť infúzie je 0,3 – 0,4 mg/kg/h (pozri časť Kontinuálna infúzia) (pozri tiež časť 4.4).

Dávkovanie u pacientov s nadváhou a obéznych pacientov:

Pri použití u pacientov s nadváhou a obéznych pacientov (definovaných ako pacienti s telesnou hmotnosťou presahujúcou ideálnu hmotnosť o 30 % alebo viac) 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.

Podávanie

Rokurónium-bromid sa podáva intravenózne (i.v.) buď formou bolusovej injekcie alebo formou kontinuálnej infúzie (ďalšie informácie pozri v časti 6.6).

Tento liek je len na jednorazové použitie.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Keďže rokurónium-bromid spôsobuje paralýzu dýchacích svalov, je u pacientov, ktorým sa tento liek podáva, povinná mechanická ventilácia až do obnovenia adekvátneho spontánneho dýchania. Ako pri všetkých nervovosvalových blokádach je dôležité predvídať ťažkosti s intubáciou, najmä ak sa používa ako súčasť techniky na rýchly úvod do celkovej anestézie.

V prípade ťažkostí s intubáciou vedúcich ku klinickej potrebe akútnej reverzie nervovosvalovej blokády vyvolanej rokuróniom sa má zvážiť použitie sugammadexu.

Tak ako pri iných nervovosvalových blokádach bola pre rokurónium-bromid 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 kurarizáciu po extubácii v pooperačnej fáze (ako sú liekové interakcie alebo stav pacienta).

Ak sa nepoužíva ako súčasť bežnej klinickej praxe, má sa zväziť použitie liečiva s reverzným účinkom (ako je sugamadex alebo inhibitory acetylcholinesterázy), najmä v tých prípadoch, keď je výskyt reziduálnej kurarizácie pravdepodobnejší.

Po anestézii je nevyhnuté uistiť sa, že pacient pred opustením operačnej sály dýcha spontánne, hlboko a pravidelne.

Medzi nervovosvalovými blokátormi bola hlásená vysoká miera skríženej citlivosti. Preto, ak je to možné, je pred podaním lieku Rocuronium Fresenius Kabi potrebné vylúčiť precitlivosť na iné nervovosvalové blokátory. Rocuronium Fresenius Kabi sa má u vnímavých pacientov používať iba vtedy, ak je to absolútne nevyhnutné. Pacienti, u ktorých sa pri celkovej anestézii vyskytla reakcia z precitlivenosti, by mali byť následne testovaní na precitlivosť na iné nervovosvalové blokátory. Dávky rokurónium-bromidu vyššie ako 0,9 mg/kg môžu zvýšiť tepovú frekvenciu; tento účinok môže pôsobiť proti bradykardii, ktorú spôsobujú iné anestetiká alebo stimulácia nervus vagus.

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, nervovosvalové blokátory sa majú titrovať podľa účinku u individuálneho pacienta skúsenými lekármi alebo pod dohľadom skúsených lekárov, ktorí majú skúsenosti s účinkami nervovosvalových blokátorov a s vhodnými technikami na sledovanie nervovosvalovej aktivity.

Keďže sa rokurónium-bromid vždy používa s inými liekmi a kvôli riziku malígnej hypertermie počas anestézie, a to aj pri absencii známych spúšťacích faktorov, lekári si majú byť vedomí skorých príznakov, potvrdzujúcej diagnózy a liečby malígnej hypertermie, ešte pred začatím anestézie. Štúdie na zvieratách preukázali, že rokurónium-bromid nie je spúšťacím faktorom malígnej hypertermie. Zriedkavé prípady malígnej hypertermie pri rokurónium-bromide sa pozorovali počas sledovania po uvedení lieku na trh, avšak kauzálny vzťah nebol preukázaný.

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

Podanie rokurónia sa má oddialiť dovtedy, kým sa pacient úplne klinicky nezotaví z nervovosvalovej blokády vyvolanej suxametóniom.

Nasledujúce okolnosti môžu ovplyvniť farmakokinetiku a/alebo farmakodynamiku rokurónium-bromidu:

Ochorenie pečene a/alebo žlčových ciest a zlyhávanie obličiek

Keďže sa rokurónium-bromid vylučuje močom a žlčou, má sa používať s opatrnosťou u pacientov s klinicky významnými ochoreniami pečene a/alebo žlčových ciest a/alebo zlyhávaním obličiek. V týchto skupinách pacientov sa pozorovalo predĺženie účinku pri dávkach 0,6 mg/kg rokurónium-bromidu.

Predĺžený čas cirkulácie

Stavy spojené s predĺženým časom cirkulácie, ako napr. kardiovaskulárne ochorenie, vysoký vek a edematóznny 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, rokurónium-bromid sa má používať s mimoriadnou opatrnosťou 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 rokurónium-bromidu veľmi silné účinky a rokurónium-bromid sa má titrovať podľa odpovede.

Hypotermia

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

Obezita

Ako pri iných nervovosvalových blokátoroch môže rokurónium-bromid 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 rokurónium-bromidu

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

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

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje 3,3 mg sodíka v 1 ml, čo zodpovedá 0,17 % odporúčanej maximálnej dennej dávky 2 g sodíka pre dospelého človeka podľa WHO.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Účinok iných liekov na rokurónium-bromid

Zvýšený účinok:

- Prchavé halogénové anestetiká zosilňujú nervovosvalovú blokádu spôsobenú rokurónium-bromidom. Účinok je zjavný len pri udržiavacom dávkovaní (pozri časť 4.2). Zrušenie nervovosvalovej blokády inhibítormi acetylcholinesterázy môže byť tiež inhibované.
- Po intubácii so suxametóniom (pozri časť 4.4).
- Vysoké dávky: tiopentalu, methohexitalu, ketamínu, fentanylu, gama-hydroxybutyrátu, etomidátu a propofolu.
- Iné nedepolarizujúce nervovosvalové blokátory.
- Predchádzajúce podanie suxametónia (pozri časť 4.4).
- Dlhodobé súbežné používanie kortikosteroidov a rokurónium-bromidu na JIS môže mať za následok predĺžené trvanie nervovosvalovej blokády alebo myopatiu (pozri časti 4.4 a 4.8).

Iné lieky:

- Antibiotiká: aminoglykozidové, linkozamidové (napr. linkomycín a klindamycín), polypeptidové antibiotiká, acylamino-penicilínové antibiotiká, tetracyklíny, vysoké dávky metronidazolu.
- Diuretiká, tiamín, inhibítory MAO, chinidín a jeho izomér chinín, protamín, adrenergické blokátory
- Soli magnézia, blokátory kalciového kanála, soli lítia, lokálne anestetiká (intravenózne lidokain, epidurálne bupivakain) a akútne podanie fenytoínu alebo betablokátorov.

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

Znížený účinok:

- Neostigmín, edrofónium, pyridostigmín, deriváty aminopyridínov.
- Predchádzajúce dlhodobé podávanie kortikosteroidov, fenytoínu alebo karbamazepínu.
- Noradrenalín, azatioprín (iba prechodný a obmedzený účinok), teofylín, chlorid vápenatý, chlorid draselný.
- Inhibítory proteáz (gabexát, ulinastatín).

Rôzny účinok:

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

Účinok rokurónium-bromidu na iné lieky

Rokurónium-bromid v kombinácii s lidokainom môže spôsobiť rýchlejší nástup účinku lidokaínu.

Pediatrickí pacienti

Nevykonal sa žiadne formálne štúdie interakcií. Interakcie u dospelých a osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní u dospelých uvedené vyššie (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 rokurónium-bromidu. Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame alebo nepriame škodlivé účinky týkajúce sa gravidity, embryonálneho/fetálneho vývinu, pôrodu alebo postnatálneho vývinu. Pri predpisovaní rokurónium-bromidu gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Cisársky rez

U pacientok podstupujúcich cisársky rez sa rokurónium-bromid môže použiť ako súčasť techniky rýchleho úvodu do celkovej anestézie, ak sa nepredpokladajú žiadne ťažkosti pri intubácii a podá sa dostatočná dávka anestetika alebo po intubácii uľahčenej suxametóniom. Preukázalo sa, že rokurónium-bromid podávaný v dávkach 0,6 mg/kg je bezpečný u rodičiek podstupujúcich cisársky rez. Rokurónium-bromid nemá vplyv na Apgarovej skóre, svalový tonus plodu alebo kardiorespiračnú adaptáciu. Z vyšetrení vzoriek pupočníkovej krvi je zjavné, že dochádza iba k minimálnemu prestupu rokurónium-bromidu 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 rokurónium-bromidu, 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 navodenej 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 rokurónium-bromidu a titrovať ho podľa amplitúdy záškľbu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa rokurónium-bromid vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali nevýznamné hladiny rokurónium-bromidu v materskom mlieku. Rokurónium-bromid 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 eliminačným polčasom rokurónia, t.j. asi 6 hodín.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Keďže sa rokurónium-bromid používa ako pomocný liek k celkovej anestézii, po celkovej anestézii u pacientov liečených ambulantne sa musia podniknúť zvyčajné bezpečnostné opatrenia.

4.8 Nežiaduce účinky

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

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Preferovaný termín ¹		
	Menej časté/zriedkavé ² ($< 1/100$ až $> 1/10\ 000$)	Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)	Neznáme
Poruchy imunitného systému		precitlivenosť anafylaktická reakcia anafylaktoidná reakcia anafylaktický šok anafylaktoidný šok	
Poruchy nervového systému		chabá obrna	
Poruchy oka			Mydriáza ³ Fixované zrenice ³
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	tachykardia		Kounisov syndróm
Poruchy ciev	hypotenzia	kolaps cirkulácie a šok návaly horúčavy	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		bronchospazmus	apnoe respiračné zlyhanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva		angioneurotický edém žihľavka vyrážka erytematózna vyrážka svrbenie exantém	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		svalová slabosť ²⁴ steroidová myopatia ⁴	

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	neúčinnosť lieku zníženie účinku lieku/terapeutickej odpovede zvýšenie účinku lieku/terapeutickej 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	

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

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

³ V súvislosti s potenciálnym zvýšením permeability alebo narušením integrity krvno-mozgovej bariéry (Blood Brain Barrier, BBB).

⁴ Po dlhodobom používaní na JIS.

Anafylaktická reakcia

Aj keď veľmi zriedkavo, boli hlásené závažné anafylaktické reakcie na nervovosvalové blokátory, vrátane rokurónium-bromidu. 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.

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 použil 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.

Zvýšená hladina histamínu

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 sa pozorovalo iba malé zvýšenie priemerných plazmatických hladín histamínu po rýchlom bolusovom podaní 0,3 – 0,9 mg/kg rokurónium-bromidu.

Predĺžená nervovosvalová blokáda

Najčastejšia nežiaduca reakcia v skupine nedepolarizujúcich nervovosvalových blokátorov 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

Myopatia sa hlásila po použití rôznych nervovosvalových blokátorov na JIS v kombinácii s kortikosteroidmi (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Metaanalýza z 11 klinických štúdií u pediatrických pacientov (n=704) s rokurónium-bromidom (do 1 mg/kg) preukázala, že tachykardia bola identifikovaná ako nežiaduca lieková reakcia s frekvenciou 1,4 %.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania a predĺženej nervovosvalovej blokády sa má pokračovať vo ventilácii pacienta a jeho sedácii. V tejto situácii sú dve možnosti na reverziu nervovosvalovej blokády: (1) U dospelých sa na reverziu intenzívnej (silnej) a hlbkej blokády môže použiť sugamadex. Dávka sugamadexu, ktorá sa má podať, závisí od miery nervovosvalovej blokády. (2) Akonáhle sa začne spontánne zotavovanie, môže sa použiť inhibítor acetylcholinesterázy (napr. neostigmín, edrofónium, pyridostigmín) alebo sugamadex a má sa podávať v primeraných dávkach. Ak podanie inhibítorov acetylcholinesterázy pri reverzii nervovosvalového účinku rokurónium-bromidu zlyhá, musí sa pokračovať vo ventilácii až do obnovenia spontánneho dýchania. Podávanie opakovaných dávok inhibítora acetylcholinesterázy môže byť nebezpečné.

V štúdiách na zvieratách nedošlo k závažnej depresii kardiovaskulárnej funkcie, ktorá by v konečnom dôsledku viedla ku kolapsu srdca, až do podania kumulatívnej dávky 750 x ED₉₀ (135 mg/kg rokurónium-bromidu).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Rokurónium-bromid je nedepolarizujúci nervovosvalový blokátor s rýchlym nástupom účinku a stredne dlhým časom pôsobenia, ktorý má všetky charakteristické farmakologické vlastnosti typické pre túto skupinu liečiv (kurariformné). Účinkuje kompetíciou na nikotínových cholínergických receptoroch koncovej platničky motorického nervu. Tento účinok je antagonizovaný inhibítormi acetylcholinesterázy, ako sú neostigmín, edrofónium a pyridostigmín.

Farmakodynamické účinky

ED₉₀ (dávka potrebná na vyvolanie 90 % depresie amplitúdy záškľbu palca pri stimulácii ulnárneho nervu) je počas balansovanej anestézie približne 0,3 mg/kg rokurónium-bromidu. ED₉₅ u dojčiat je nižšia ako u dospelých a detí (0,25; 0,35 a 0,40 mg/kg v uvedenom poradí).

Rutinná prax

Do 60 sekúnd po intravenóznom podaní dávky 0,6 mg/kg rokurónium-bromidu (2 x ED₉₀ pri balansovanej anestézii) je možné dosiahnuť vhodné podmienky na intubáciu takmer u všetkých pacientov. U 80 % z týchto pacientov sú podmienky na intubáciu hodnotené ako vynikajúce. Celková svalová paralýza dostatočná pre akýkoľvek typ výkonu nastáva do 2 minút.

Klinické trvanie účinku (trvanie do spontánneho odznenia relaxácie na 25 % kontrolnej amplitúdy zášklbu) pri podaní 0,6 mg/kg rokurónium-bromidu 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 rokurónium-bromidu je 14 minút.

Pri nižších dávkach 0,3 – 0,45 mg/kg rokurónium-bromidu (1 – 1,5 x ED₉₀) je nástup účinku pomalší a jeho trvanie kratšie. Po podaní 0,45 mg/kg rokurónium-bromidu sú vhodné podmienky na intubáciu po 90 sekundách. Pri vyšších dávkach 2 mg/kg je klinické trvanie účinku 110 minút.

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 fentanylu/tiopentalu, po podaní dávky 1,0 mg/kg rokurónium-bromidu. Z toho sú podmienky u 70 % pacientov hodnotené ako vynikajúce. Klinické trvanie účinku pri tejto dávke dosahuje 1 hodinu, počas ktorej je možné nervovosvalovú blokádu bezpečne zrušiť.

Po dávke 0,6 mg/kg rokurónium-bromidu sa vhodné podmienky na intubáciu dosiahnu do 60 sekúnd pri rýchlom úvode do celkovej anestézie u 81 % pacientov pri použití propofolu a u 75 % pacientov pri použití fentanylu/tiopentalu.

Jednotka intenzívnej starostlivosti

Používanie rokurónia na jednotke intenzívnej starostlivosti sa sledovalo v dvoch otvorených klinických skúšaní. Celkovo 95 dospelých pacientov dostávalo liečbu s úvodnou dávkou 0,6 mg/kg rokurónium-bromidu s následnou kontinuálnou infúziou v dávke 0,2 – 0,5 mg/kg/h počas prvej hodiny podávania až po dosiahnutie amplitúdy zášklbu 10 % alebo po znovuobjavenie 1 až 2 odpovedí na sériu štyroch podnetov (TOF). Dávky boli titrované individuálne. V nasledujúcich hodinách boli dávky znížené až pod úroveň sledovania TOF podnetov. Sledovalo sa podávanie počas 7 dní.

Dosiahla sa primeraná nervovosvalová blokáda, ale pozorovala sa vysoká variabilita medzi pacientmi v rýchlosti hodinových infúzií a predĺženie doby zotavenia z nervovosvalovej blokády.

Čas na zotavenie zo série štyroch stimulácií (TOF) na hodnotu 0,7 signifikantne nekoreluje s celkovým trvaním infúzie rokurónia. Po kontinuálnej infúzii trvajúcej 20 hodín alebo viac je medián (rozsah) času medzi návratom T₂ po sérii štyroch podnetov a obnovením pomeru odpovedí po sérii štyroch stimulácií na hodnotu 0,7 v rozmedzí 0,8 až 12,5 hodín u pacientov bez multiorgánového zlyhania a 1,2 až 25,5 hodín u pacientov s multiorgánovým zlyhaním.

Geriatrickí pacienti a pacienti s ochorením pečene a/alebo žlčových ciest a/alebo zlyhávaním obličiek

Trvanie účinku udržiavacích dávok 0,15 mg/kg rokurónium-bromidu 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 pri intravenózne anestézii (približne 13 minút) u pacientov bez poruchy funkcií exkretčných orgánov (pozri časť 4.2). Nepozoroval sa žiaden kumulatívny účinok (progressívne predĺženie trvania účinku) pri opakovanom podávaní udržiavacích dávok pri odporúčanej hladine.

Pediatrická populácia

Priemerný čas nástupu účinku u dojčiat, batoliat a detí pri dávke na intubáciu 0,6 mg/kg je mierne kratší ako čas nástupu účinku u dospelých. Porovnanie v rámci vekových skupín detí ukázalo, že priemerný čas nástupu účinku u novorodencov a dospievajúcich (1 min) je mierne dlhší ako 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 T₃ 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 ₃ ** (min)
Novorodenci (0 – 27 dní) n=10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
Dojčatá (28 dní – 2 mesiace) n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52)
Batoľatá (3 mesiace – 23 mesiacov) n=28	0,59 (0,27) n=28	45,46 (12,94) n=27
Deti (2 – 11 rokov) n=34	0,84 (0,29) n=34	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.

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 rokurónium-bromidu mierne a klinicky nevýznamné zvýšenie tepovej frekvencie do 9 % a zvýšenie priemerného artériového krvného tlaku do 16 % v porovnaní s referenčnými hodnotami.

Reverzia svalovej relaxácie

Účinok rokurónia je možné antagonizovať buď sugammadexom alebo inhibítormi acetylcholinesterázy (neostigmín, pyridostigmín alebo edrofónium). Sugammadex je možné podať na rutinnú reverziu (pri 1 – 2 svalových záškľboch do opätovného zaznamenania T₂) alebo na akútnu reverziu (3 minúty po podaní rokurónium-bromidu). Inhibítory acetylcholinesterázy sa môžu podať pri opätovnom zaznamenaní T₂ alebo pri prvých klinických prejavoch odznievania relaxácie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenóznom podaní jednorazovej bolusovej dávky rokurónium-bromidu 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.

Plazmatický klírens u geriatrických pacientov a u pacientov s poruchou funkcie obličiek je mierne znížený v porovnaní s mladšími pacientmi s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s ochorením pečene je priemerný eliminačný polčas predĺžený o 30 minút a priemerný plazmatický klírens znížený o 1 ml/kg/min (pozri tiež časť 4.2).

Pri podávaní kontinuálnou infúziou na uľahčenie mechanickej ventilácie počas 20 hodín alebo viac, sa zvyšuje priemerný polčas eliminácie a priemerný (zdanlivý) distribučný objem v rovnovážnom stave. V kontrolovaných klinických štúdiách sa zistila veľká variabilita medzi jednotlivými pacientmi súvisiaca 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.

Rokurónium-bromid sa vylučuje močom a žlčou. Vylučovanie močom dosiahne 40 % v priebehu 12 – 24 hodín. Po injekčnom podaní rádioizotopom označenej dávky rokurónium-bromidu je po 9 dňoch 47 % izotopu vylúčených močom a 43 % stolicou. Približne 50 % sa vylúči ako rokurónium-bromid. V plazme nie sú zistené žiadne metabolity.

Pediatrickí pacienti

Farmakokinetika rokurónium-bromidu u pediatrických pacientov (n=146) vo vekovom rozmedzí 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 klírensu (l/h/kg). Distribučný objem (l/kg) a eliminačný polčas (h) sa znižuje s vekom (roky). Farmakokinetické parametre typických pediatrických pacientov v rámci každej vekovej skupiny sú zhrnuté nižšie:

Odhadované farmakokinetické (PK) parametre rokurónium-bromidu u typických pediatrických pacientov počas anestézie sevofluránom a 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)
$t_{1/2\beta}$ (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, reprodukčnej toxicity a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie karcinogenity s rokurónium-bromidom sa nevykonali.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

voda na injekcie
chlorid sodný
kyselina chlorovodíková
hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Fyzikálna inkompatibilita bola dokázaná pre rokurónium-bromid po pridaní do roztokov obsahujúcich nasledujúce liečivá: amfotericín, amoxicilín, azatioprín, cefazolín, kloxacilín, dexametazón, diazepam, enoximón, erytromycín, famotidín, furosemid, sodná soľ hydrokortizón-sukcinátu, inzulín, intralipid, metohexital, metylprednizolón, sodná soľ prednizolón-sukcinátu, tiopental, trimetoprim a vankomycín.

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

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka: 2 roky

Otvorená injekčná liekovka: Liek sa má použiť ihneď po otvorení injekčnej liekovky.

Po zriedení:

Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného roztoku bola preukázaná počas 72 hodín pri teplote do 30°C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania lieku pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností nemajú presiahnuť 24 hodín pri 2 °C – 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek si nevyžaduje žiadne osobitné podmienky uchovávania.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebné sklenené injekčné liekovky (typ I) s brómbutylovou gumovou zátkou a hliníkovým viečkom. Obsah injekčných liekoviek: 5 ml alebo 10 ml.

Veľkosti balenia:

Balenie s 5 a 10 injekčnými liekovkami, z ktorých každá obsahuje 5 ml.

Balenie s 5 a 10 injekčnými liekovkami, z ktorých každá obsahuje 10 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nespotrebovaný roztok sa má zlikvidovať.

Roztok sa má pred použitím vizuálne skontrolovať. Použite len číre roztoky bez častíc.

Rocuronium Fresenius Kabi je kompatibilný s infúznymi roztokmi: 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného, 50 mg/ml (5 %) glukózy, 50 mg/ml (5%) glukózy v chloride sodnom 9 mg/ml (0,9%), Hartmannovým roztokom a sterilnou vodou na injekcie.

Ak sa rokurónium-bromid podáva tou istou infúznou súpravou, ktorá sa používa aj pre iné lieky, je dôležité túto infúznú súpravu dôkladne prepláchnuť (napr. infúznym roztokom 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného) medzi podaním rokurónium-bromidu a liekov, pre ktoré je preukázaná inkompatibilita s rokurónium-bromidom alebo pre ktoré kompatibilita s rokurónium-bromidom nebola stanovená.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Fresenius Kabi s.r.o.
Na strži 1702/65, Nusle
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

63/0203/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. september 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. januára 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2024