SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Rokuronijum bromid hameln, 10 mg/mL, rastvor za injekciju/infuziju

INN: rokuronijum-bromid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar rastvora za injekciju/infuziju sadrži 10 mg rokuronijum-bromida.

Jedna ampula/bočica sa 5 mL rastvora sadrži 50 mg rokuronijum-bromida.
Jedna bočica sa 10 mL rastvora sadrži 100 mg rokuronijum-bromida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju/infuziju.

Bistar, bezbojan do bledosmeđe-žut rastvor.
pH rastvora: 3,8 do 4,2
Osmolalnost: 270 – 310 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Rokuronijum bromid hameln je indikovan kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata (od novorođenčadi rođene u terminu do adolescenata [od 0 do < 18 godina]) kao dodatak opštoj anesteziji za olakšavanje trahealne intubacije tokom rutinskog uvođenja u anesteziju, kako bi se obezbedila relaksacija skeletne muskulature tokom hirurške intervencije.
Takođe, kod odraslih pacijenata lek Rokuronijum bromid hameln je indikovan za olakšavanje trahealne intubacije tokom brzog uvođenja u anesteziju i kao dodatak u jedinicama intenzivne nege (JIN) (npr. za olakšavanje intubacije) za kratkotrajnu primenu. Videti takođe odeljke 4.2 i 5.1.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje
Kao i drugi neuromuskularni blokatori, rokuronijum-bromid treba da bude primenjivan od strane, ili pod nadzorom, kliničkih lekara sa iskustvom, koji poznaju dejstvo i upotrebu ovih lekova.

Kao i kod drugih neuromuskularnih blokatora, doziranje rokuronijum-bromida treba da bude individualno za svakog pacijenta. Pri određivanju doze treba uzeti u obzir vrstu anestezije, očekivano trajanje hirurške

intervencije, način sedacije i očekivano trajanje mehaničke ventilacije, moguću interakciju sa drugim lekovima koji se primenjuju istovremeno i stanje pacijenta. Korišćenje adekvatne tehnike neuromuskularnog monitoringa se preporučuje za praćenje neuromuskularnog bloka i oporavka.

Inhalacioni anestetici pojačavaju neuromuskularni blok rokuronijum-bromida, što, međutim, postaje klinički relevantno tokom anestezije kada inhalacioni anestetici dostignu koncentracije u tkivima potrebne za ovu interakciju. Shodno tome, prilagođavanje doze rokuronijum-bromida treba izvesti primenom manjih doza za održavanje u ređim intervalima ili sporijom infuzijom tokom dugotrajnih procedura (dužih od 1 sata) pod inhalacionom anestezijom (videti odeljak 4.5).

Kod odraslih pacijenata sledeće preporuke za doziranje mogu služiti kao opšte smernice za trahealnu intubaciju i mišićnu relaksaciju tokom hirurških procedura kratkog do dugog trajanja i za upotrebu u jedinicama intenzivne nege.

Hirurške procedure

Trahealna intubacija:
Standardna doza za intubaciju tokom rutinske anestezije je 0,6 mg/kg rokuronijum-bromida, nakon koje se adekvatni uslovi za intubaciju uspostavljaju unutar 60 sekundi kod skoro svih pacijenata. Doza 1,0 mg/kg rokuronijum-bromida se preporučuje za olakšavanje trahealne intubacije tokom brzog uvođenja u anesteziju, nakon koje se adekvatni uslovi za intubaciju uspostavljaju unutar 60 sekundi kod skoro svih pacijenata. Ukoliko se doza od 0,6 mg/kg rokuronijum-bromida primenjuje za brzo uvođenje u anesteziju, preporučuje se da se pacijent intubira 90 sekundi nakon primene rokuronijum-bromida.

Za primenu rokuronijum-bromida tokom brzog uvođenja u anesteziju kod pacijentkinja koje se podvrgavaju carskom rezu videti odeljak 4.6.

Veće doze
Ukoliko bi postojao razlog za odabir većih doza kod pojedinih pacijenata, na osnovu kliničkih studija nema pokazatelja da su početne doze do 2 mg/kg rokuronijum-bromida povezane sa povećanjem učestalosti ili ozbiljnošću kardiovaskularnih efekata. Upotreba ovih velikih doza rokuronijum-bromida skraćuje vreme početka, a produžava vreme trajanja dejstva (videti odeljak 5.1).

Doza održavanja
Preporučena doza održavanja je 0,15 mg/kg rokuronijum-bromida. U slučaju dugotrajne inhalacione anestezije, treba je smanjiti na 0,075-0,1 mg/kg rokuronijum-bromida.
Doze održavanja najbolje je primeniti kada se amplituda trzaja vrati na 25% u odnosu na kontrolnu vrednost ili kada su prisutna 2 do 3 odgovora na niz od četiri stimulacije (*engl. train of four*, TOF).

Kontinuirana infuzija:
Ukoliko se rokuronijum-bromid primenjuje kao kontinuirana infuzija, preporučuje se da se primeni udarna doza od 0,6 mg/kg rokuronijum-bromida i kada pacijent počne da se oporavlja od neuromuskularnog bloka, da se počne sa primenom putem infuzije. Brzina infuzije treba da se prilagodi tako da se amplituda trzaja održava na 10% u odnosu na kontrolnu vrednost ili da se održi 1 do 2 odgovora na niz od 4 stimulacije.
Kod odraslih pod intravenskom anestezijom, brzina infuzije potrebna za održavanje neuromuskularnog bloka na ovom nivou je u rasponu od 0,3 do 0,6 mg/kg/h. Pod inhalacionom anestezijom brzina infuzije je u rasponu od 0,3 do 0,4 mg/kg/h.
Kontinuirani monitoring neuromuskularnog bloka je neophodan pošto potrebna brzina infuzije varira od pacijenta do pacijenta i u zavisnosti od metode anestezije koja se primenjuje.

Doziranje kod pedijatrijskih pacijenata:
Za novorođenčad (0-27 dana), odojčad (28 dana - 2 meseca), mlađu decu (3-23 meseca), decu (2-11 godina) i adolescente (12-17 godina) preporučene doze za intubaciju tokom rutinske anestezije i doze održavanja su slične onima kod odraslih. Međutim, trajanje delovanja pojedinačne doze za intubaciju će biti duže kod novorođenčadi i odojčadi nego kod dece (videti odeljak 5.1).

Za kontinuiranu infuziju u pedijatriji, brzine infuzije, sa izuzetkom dece (2 do 11 godina), iste su kao za odrasle. Za decu uzrasta od 2 do 11 godina može biti neophodna veća brzina infuzije.
Prema tome, za decu (2-11 godina) se preporučuju iste početne brzine infuzije kao za odrasle, koje zatim treba prilagoditi tako da se amplituda trzaja održava na 10% u odnosu na kontrolnu vrednost ili da se održava 1 do 2 odgovora na niz od 4 stimulacije tokom procedure.

Iskustvo sa rokuronijum-bromidom za brzo uvođenje u anesteziju kod pedijatrijskih pacijenata je ograničeno. Rokuronijum-bromid se zbog toga, ne preporučuje za olakšavanje trahealne intubacije tokom brzog uvođenja u anesteziju kod pedijatrijskih pacijenata.

Doziranje kod gerijatrijskih pacijenata i pacijenata sa oboljenjem jetre i/ili bilijarnog trakta i/ili renalnom insuficijencijom:
Standardna doza za intubaciju, za gerijatrijske pacijente i pacijente sa oboljenjem jetre i/ili bilijarnog trakta i/ili renalnom insuficijencijom, tokom rutinske anestezije je 0,6 mg/kg rokuronijum-bromida. Potrebno je razmotriti primenu doze od 0,6 mg/kg za brzo uvođenje u anesteziju kod pacijenata kod kojih se očekuje produženo trajanje dejstva. Bez obzira na tehniku anestezije koja se koristi, preporučena doza održavanja kod ovih pacijenata je 0,075-0,1 mg/kg rokuronijum-bromida, a preporučena brzina infuzije je 0,3-0,4 mg/kg/h (videti odeljak Kontinuirana infuzija) (takođe videti odeljak 4.4).

Doziranje kod pacijenata sa prekomernom telesnom masom i gojaznih pacijenata
Kada se koristi kod pacijenata sa prekomernom telesnom masom ili gojaznih pacijenata (definisani kao pacijenti čija je telesna masa za 30% veća od idealne telesne mase), doze treba smanjiti uzimajući u obzir idealnu telesnu masu.

Procedure u jedinicama intenzivne nege

Trahealna intubacija
Za trahealnu intubaciju treba koristiti iste doze koje su navedene kod hirurških procedura.

Način primene
Rokuronijum-bromid se primenjuje intravenski, kao bolus injekcija ili kao kontinuirana infuzija (videti takođe odeljak 6.6). Lek je namenjen samo za jednokratnu upotrebu.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na rokuronijum-bromid ili bromidni jon ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Rokuronijum-bromid sme da primenjuje samo stručno osoblje koje poznaje upotrebu neuromuskularnih blokatora. Na raspolaganju za neposrednu upotrebu moraju da budu odgovarajuće prostorije i osoblje za endotrahealnu intubaciju i veštačku ventilaciju.
Pošto rokuronijum-bromid prouzrokuje paralizu respiratorne muskulature, ventilatorna podrška je obavezna za pacijente koji su primili ovaj lek sve dok se ponovo ne uspostavi adekvatno spontano disanje. Kao i kod svih drugih neuromišićnih relaksanasa, važno je predvideti otežanu intubaciju, naročito kada se primenjuje tehnika brzog uvođenja u anesteziju.
Kao i kod drugih neuromišićnih relaksanasa i kod rokuronijuma je zabeležena rezidualna neuromuskularna blokada. Da bi se sprečile komplikacije koje su rezultat rezidualnog neuromuskularnog bloka, preporučuje se da se pacijent ekstubira tek kada se dovoljno oporavi od neuromuskularnog bloka. Gerijatrijski pacijenti (65 godina i stariji) mogu biti pod povećanim rizikom od rezidualnog neuromuskularnog bloka. Treba voditi računa i o drugim faktorima koji bi mogli prouzrokovati rezidualnu neuromuskularnu blokadu posle ekstubacije u postoperativnom periodu (kao što su interakcije lekova ili stanje pacijenta). Treba razmotriti korišćenje sredstava za reverziju dejstva (kao što su sugamadeks ili inhibitori acetilholinesteraze) ako to već nije deo standardne kliničke prakse, naročito u slučajevima kada postoji veća verovatnoća pojave rezidualne neuromuskularne blokade.

Bitno je osigurati da pacijent diše spontano, duboko i regularno pre napuštanja hiruške sale nakon anestezije. Anafilaktičke reakcije (videti u tekstu iznad) se mogu pojaviti nakon primene neuromuskularnih blokatora. Uvek treba preduzeti mere opreza za lečenje takvih reakcija. Izuzetan oprez potreban je u slučaju prethodnih prisutnih anafilaktičkih reakcija na neuromuskularne blokatore, jer je bilo izveštaja o alergijskoj unakrsnoj reaktivnosti između neuromuskularnih blokatora.
Doze veće od 0,9 mg/kg rokuronijum-bromida mogu povećati brzinu srčanog rada, a takav efekat može suzbiti bradikardiju koju izazivaju drugi anestetici ili stimulacija vagusa.

Uopšteno, nakon dugotrajne upotrebe mišićnih relaksanasa u jedinicama intenzivne nege, zabeležena je produžena paraliza i/ili slabost skeletnih mišića. Da bi se sprečilo moguće produženje neuromuskularnog bloka i/ili predoziranje, veoma je bitno da se vrši monitoring neuromišićne transmisije tokom korišćenja mišićnih relaksanasa. Osim toga pacijentima je potrebno osigurati adekvatnu analgeziju i sedaciju. Nadalje, mišićne relaksanse treba titrirati do željenog efekta za svakog pacijenta pojedinačno. To treba da rade, ili da nadgledaju, iskusni klinički lekari koji su upoznati sa njihovim efektima i sa adekvatnim tehnikama neuromuskularnog monitoringa.

S obzirom na to da se rokuronijum-bromid uvek koristi sa drugim lekovima i zbog rizika od maligne hipertermije tokom anestezije, čak i u nedostatku poznatih faktora okidača, pre početka primene anestezije klinički lekari moraju biti upoznati sa ranim znacima, potvrđenim dijagnozama i načinom lečenja maligne hipertermije. Studije na životinjama pokazale su da rokuronijum-bromid nije faktor okidač za pojavu maligne hipertermije. Zabeleženi su retki slučajevi maligne hipertermije nakon primene rokuronijum-bromida tokom ispitivanja nakon stavljanja leka u promet; međutim, kauzalna povezanost nije dokazana. Prijavljena je miopatija nakon dugotrajne istovremene primene nedepolarizirajućih neuromuskularnih blokatora i kortikosteroida. Zbog toga period istovremene primene mora biti što kraći (videti odeljak 4.5). Rokuronijum se sme primeniti samo nakon potpunog oporavka od neuromuskularne blokade koju uzrokuje suksametonijum.

Sledeća stanja mogu uticati na farmakokinetiku i/ili farmakodinamiku rokuronijum-bromida:

Oboljenja jetre i/ili bilijarnog trakta i oštećenja funkcije bubrega
Rokuronijum-bromid se izlučuje i putem urina i žuči. Zbog toga, ga treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa klinički značajnim oboljenjima jetre i/ili bilijarnog trakta i/ili bubrežnom insuficijencijom. Kod ovih grupa pacijenata zapaženo je produženo trajanje dejstva pri dozama od 0,6 mg/kg rokuronijum-bromida.

Produženo vreme cirkulacije
Stanja povezana sa produženim vremenom cirkulacije, kao što su kardiovaskularne bolesti, starost, edematozno stanje koje uzrokuje povećani volumen distribucije, mogu doprineti sporijem početku dejstva. Trajanje dejstva može takođe biti produženo zbog smanjenog klirensa iz plazme.

Neuromišićno oboljenje
Kao i druge neuromuskularne blokatore, rokuronijum-bromid treba primenjivati sa posebnim oprezom kod pacijenata sa neuromišićnim oboljenjem ili nakon poliomijelitisa, pošto odgovor na neuromuskularne blokatore može biti značajno izmenjen u ovim slučajevima. Jačina i smer ovog izmenjenog odgovora mogu veoma varirati. Kod pacijenata sa mijastenijom gravis ili mijasteničnim (Eaton-Lamber) sindromom, male doze rokuronijum-bromida mogu imati veoma izražene efekte i dozu rokuronijum-bromida treba titrirati do postizanja adekvatnog odgovora.

Hipotermija
Kod hirurških intervencija u hipotermiji, efekat neuromuskularne blokade rokuronijum-bromida je povećan, a trajanje je produženo.

Gojaznost
Kao i drugi neuromuskularni blokatori, rokuronijum-bromid može ispoljiti produženo dejstvo kao i produžen spontani oporavak kod gojaznih pacijenata kada se date doze izračunavaju prema stvarnoj telesnoj masi.

Opekotine
Poznato je da pacijenti sa opekotinama razvijaju otpornost na nedepolarizujuće neuromuskularne blokatore. Preporučuje se titriranje doze do postizanja adekvatnog odgovora.

Stanja koja mogu pojačati efekte rokuronijum-bromida
Hipokalemija (npr. nakon obilnog povraćanja, dijareje i terapije diureticima), hipermagnezemija, hipokalcemija (nakon masivnih transfuzija), hipoproteinemija, dehidratacija, acidoza, hiperkapnija i kaheksija.
Zbog toga je teške poremećaje elektrolita, izmenjen pH krvi ili dehidrataciju potrebno korigovati kada god je to moguće.

Pedijatrijska populacija
Moraju se uzeti u obzir ista upozorenja i mere opreza kao i za odrasle osobe.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, odnosno suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Za sledeće lekove je pokazano da utiču na jačinu i/ili dužinu dejstva nedepolarizujućih neuromuskularnih blokatora:

Pojačan efekat:
- Halogenizovani inhalacioni anestetici pojačavaju neuromuskularni blok prouzrokovan rokuronijum-bromidom. Efekat postaje očigledan tek sa dozama održavanja (videti odeljak 4.2). Oporavak (reverzija) od bloka sa acetilholinesteraznim inhibitorima, takođe, bi mogao biti inhibiran.
- Velike doze: tiopentala, metoheksitala, ketamina, fentanila, gamahidroksibutirata, etomidata i propofola.
- Drugi nedepolarizirajući neuromuskularni blokatori.
- Prethodna primena suksametonijuma (videti odeljak 4.4).
- Dugotrajna istovremena upotreba kortikosteroida i rokuronijum-bromida u jedinicama intenzivne nege može dovesti do produženog trajanja neuromuskularnog bloka ili miopatije (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Drugi lekovi:
- antibiotici: aminoglikozidi, linkozamidi (npr. linkomicin i klindamicin), polipeptidni antibiotici, acilamino-penicilinski antibiotici, tetraciklini, velike doze metronidazola;
- diuretici, tiamin, MAO inhibitori, hinidin i njegov izomer hinin, protamin, adrenergički blokatori, soli magnezijuma, blokatori kalcijumskih kanala i soli litijuma i lokalni anestetici (lidokain primenjen intravenski, bupivakain primenjen epiduralno) i akutna primena fenitoina ili beta - blokatora.

Smanjen efekat:
- Neostigmin, edrofonijum, piridostigmin, derivati aminopiridina;
- Prethodna hronična primena kortikosteroida, fenitoina ili karbamazepina;
- Noradrenalin, azatioprin (samo privremen i ograničen efekat), teofilin, kalcijum-hlorid, kalijum-hlorid;
- Inhibitori proteolitičkih enzima (gabeksat, ulinastatin).

Promenljiv efekat:
Primena drugih nedepolarizujućih neuromuskularnih blokatora u kombinaciji sa rokuronijum-bromidom može dovesti do smanjenja ili pojačanja neuromuskularnog bloka u zavisnosti od redosleda primene i korišćenog neuromuskularnog blokatora.
Suksametonijum primenjen nakon primene rokuronijum-bromida može pojačati ili oslabiti neuromuskularni blokirajući efekat rokuronijum-bromida.

Uticaj rokuronijuma na druge lekove:
Upotreba u kombinaciji sa lidokainom može rezultirati bržim početkom delovanja lidokaina.
Rekurarizacija je prijavljena nakon postoperativne primene: aminoglikozida, linkozamida, polipeptida i acilamino-penicilinskih antibiotika, hinidina, hinina i soli magnezijuma (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija
Nisu sprovedena zvanična ispitivanja interakcija. Prethodno navedene interakcije kod odraslih pacijenata i posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi (videti odeljak 4.4) koja se odnose na njih takođe je potrebno uzeti u obzir kod pedijatrijskih pacijenata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Za rokuronijum-bromid nema dostupnih kliničkih podataka o uticaju na trudnoću. Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva vezana za trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj. Potreban je oprez kada se rokuronijum-bromid propisuje trudnici.

Carski rez
Kod pacijentkinja koje se podvrgavaju carskom rezu, rokuronijum-bromid se može primenjivati kao deo tehnike brzog uvođenja u anesteziju, pod uslovom da se ne očekuju nikakve teškoće prilikom intubacije i da je primenjena dovoljna doza anestetika ili posle olakšane intubacije suksametonijumom. Međutim, može se desiti da rokuronijum-bromid u dozi od 0,6 mg/kg, ne dovede do adekvatnih uslova za intubaciju do 90 sekundi nakon primene.
Rokuronijum-bromid, u dozi od 0,6 mg/kg se pokazao kao bezbedan za porodilje koje se podvrgavaju carskom rezu. Rokuronijum-bromid ne utiče na *Apgar skor*, fetalni mišićni tonus ili kardiorespiratornu adaptaciju. Iz uzoraka krvi iz pupčane vrpce se jasno vidi da je prolaz rokuronijum-bromida kroz placentu veoma mali, što ne može izazvati nikakav vidljiv klinički štetan efekt kod novorođenčeta.

Napomena 1: doze od 1,0 mg/kg su istraživane tokom brzog uvođenja u anesteziju, ali ne kod pacijentkinja koje se podvrgavaju carskom rezu. Zbog toga se samo doza od 0,6 mg/kg preporučuje kod ove grupe pacijentikinja.

Napomena 2: oporavak (reverzija) od neuromuskularnog bloka izazvanog neuromuskularnim blokatorima može biti inhibiran ili nezadovoljavajući kod pacijentkinja koje primaju soli magnezijuma zbog toksemije u trudnoći, zbog toga što soli magnezijuma pojačavaju neuromuskularni blok. Zbog toga, kod ovih pacijentkinja doziranje rokuronijum-bromida treba da bude smanjeno i da se pažljivo titrira prema odgovoru trzajem.

Dojenje
Nije poznato da li se rokuronijum-bromid izlučuje u majčino mleko. Studije na životinjama su pokazale beznačajne nivoe rokuronijum-bromida u majčinom mleku.
Rokuronijum-bromid treba primeniti ženi u laktaciji samo kada ordinirajući lekar odluči da korist premašuje rizike. Nakon primene jedne doze, preporučuje se uzdržavanje od sledećeg podoja u trajanju od otprilike 6 sati, tokom pet poluvremena eliminacije rokuronijuma.

Plodnost
Nema podataka o dejstvu rokuronijum-bromida na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Rokuronijum-bromid ima veliki uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.
Ne preporučuje se upravljanje vozilima ili rukovanje potencijalno opasnim mašinama tokom prvih 24 sata od potpunog oporavka nakon neuromuskularne blokade izazvane rokuronijum-bromidom.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije koje se najčešće javljaju obuhvataju bol/reakciju na mestu primene, promene vitalnih funkcija i produženu neuromuskularnu blokadu. Najčešće prijavljene ozbiljne neželjene reakcije tokom postmarketinškog praćenja bile su „anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije“ i njima pridruženi simptomi. Pogledati i objašnjenja ispod tabele.

MedDRA Klasifikacija sistema organa	Preporučeni termin[1]		
	Povremeno/retko[2] (<1/100, >1/10 000)	Veoma retko[2] (<1/10 000)	Nepoznato[2] (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Poremećaji imunskog sistema		Hipersenzitivnost Anafilaktička reakcija Anafilaktoidna reakcija Anafilaktički šok Anafilaktoidni šok	
Poremećaji nervnog sistema		Flakcidna (mlitava) Paraliza	
Poremećaji oka	Midrijaza[3] Fiksirane zenice[3]		
Kardiološki poremećaji	Tahikardija		*Kounis*-ov sindrom
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija	Cirkulatorni kolaps i šok Naleti crvenila	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Bronhospazam	Apneja Respiratorna insuficijencija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Angioneurotski edem Urtikarija Osip Eritematozni osip	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Mišićna slabost[4] Steroidna miopatija[4]	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Izostanak dejstva Efekat leka/ terapijski odgovor smanjen Efekat leka/ terapijski odgovor povećan Bol i reakcija na mestu primene injekcije		
Povrede, trovanje i	Produžen	Komplikacije sa	

proceduralne komplikacije	neuromuskularni blok Odložen oporavak iz anestezije	disajnim putevima kod primene anestezije	

[1] Učestalosti su procenjene na osnovu izveštaja postmarketinškog praćenja i podataka iz opšte literature.
[2] Podaci iz postmarketinškog praćenja ne mogu dati precizne brojčane vrednosti za incidencu. Iz tog razloga izveštaj o frekvencijama je podeljen na tri, a ne na pet kategorija.
[3] u kontekstu potencijalnog povećanja propustljivosti ili ugrožavanja integriteta krvno-moždane barijere (KMB)
[4] Posle dugotrajne upotrebe u jedinicama intenzivne nege

Dodatne informacije o neželjenim dejstvima:

Anafilaktička reakcija
Iako veoma retko, zabeležene su teške anafilaktičke reakcije na neuromuskularne blokatore, uključujući rokuronijum-bromid.

Anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije su: bronhospazam, kardiovaskularne promene (npr. hipotenzija, tahikardija, cirkulatorni kolaps-šok) i promene na koži (npr. angioedem, urtikarija). Te reakcije su u nekim slučajevima, bile sa smrtnim ishodom. Zbog moguće ozbiljnosti ovih reakcija, uvek treba pretpostaviti da se mogu pojaviti i treba preduzeti potrebne mere predostrožnosti.

Lokalne reakcije na mestu primene injekcije
Tokom brzog uvođenja u anesteziju, zabeležena je pojava bola nakon primene injekcije, naročito kada pacijent još nije potpuno izgubio svest a posebno kada se propofol koristi kao indukcioni agens. U kliničkim studijama bol kod ubrizgavanja zabeležen je kod 16% pacijenata koji su podvrgnuti brzom uvođenju u anesteziju propofolom i kod manje od 0,5% pacijenata koji su podvrgnuti brzom uvođenju u anesteziju fentanilom i tiopentalom.

Povećane vrednosti histamina
Pošto je za neuromuskularne blokatore poznato da mogu da izazovu lokalno i sistemsko oslobađanje histamina, prilikom primene ovih lekova treba uzeti u obzir moguću pojavu svraba i eritematozne reakcije na mestu primene injekcije i/ili generalizovane histaminoidne (anafilaktoidne) reakcije kao što su bronhospazam i kardiovaskularne promene, npr. hipotenzija i tahikardija. Osip, egzantem, urtikarija, bronhospazam i hipotenzija zabeleženi su veoma retko kod pacijenata koji su primili rokuronijum-bromid.

U kliničkim studijama primećeno je veoma malo povećanje srednjih vrednosti histamina u plazmi nakon brze primene bolus doze od 0,3-0,9mg/kg rokuronijum-bromida.

Produžen neuromuskularni blok
Najčešća neželjena reakcija nedepolarizujućih neuromuskularnih blokatora kao grupe lekova je produženje farmakološkog delovanja leka nakon planiranog vremenskog perioda. Dejstvo može da varira od slabosti skeletnih mišića do duboke i dugotrajne paralize skeletnih mišića koja može dovesti do respiratorne insuficijencije ili apneje.

Miopatija
Zabeležena je miopatija nakon upotrebe različitih neuromišićnih blokatora u jedinicama intenzivne nege u kombinaciji sa kortikosteroidima (videti odeljk 4.4).

Pedijatrijska populacija
Meta-analiza 11 kliničkih studija kod pedijatrijskih pacijenata (n=704) sa rokuronijum-bromidom (do 1 mg/kg) pokazala je da je tahikardija identifikovana kao neželjena reakcija leka sa učestalošću od 1,4%.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja i produženog neuromuskularnog bloka, kod pacijenta treba nastaviti primenu ventilacije i sedacije. U ovim situacijama postoje dve opcije za postizanje reverzije neuromuskularnog bloka: (1) Kod odraslih, sugamadeks se može primeniti radi reverzije izrazitog (snažnog) i dubokog bloka. Doza sugamadeksa koja će se primeniti zavisi od stepena neuromuskularnog bloka. (2) Potrebno je primeniti inhibitor acetilholinesteraze (npr. neostigmin, edrofonijum, piridostigmin) ili sugamadeks u odgovarajućim dozama nakon što počne spontani oporavak. Ukoliko i pored primene inhibitora acetilholinesteraze ne dođe do reverzije neuromuskularnih efekata rokuronijum-bromida, treba nastaviti sa mehaničkom ventilacijom do ponovnog uspostavljanja spontanog disanja. Ponovljene doze inhibitora acetilholinesteraze mogu biti opasne.

U studijama sprovedenim na životinjama, ozbiljno smanjenje kardiovaskularne funkcije, koje na kraju dovodi do srčanog kolapsa, nije nastupilo sve dok nije primenjena kumulativna doza od 750 x ED_{90} (135 mg/kg).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Mišićni relaksansi (miorelaksansi), miorelaksansi sa perifernim delovanjem, ostala kvaternerna amonijum jedinjenja.

ATC šifra: M03AC09

Mehanizam dejstva

Rokuronijum-bromid je nedepolarizujući neuro mišićni blokator, koji se karakteriše brzim početkom i srednjom dužinom dejstva koji poseduje sva karakteristična farmakološka dejstva ove grupe lekova (kurariformna). Deluje tako što prouzrokuje kompetitivnu blokadu nikotinskih holinergičkih receptora na nivou završne motorne ploče. Ovo dejstvo može da se antagonizuje primenom inhibitora acetilholinesteraze, kao što su neostigmin, edrofonijum i piridostigmin.

Farmakodinamska dejstva

ED_{90} (doza potrebna da se izazove 90% depresije kontrakcije kao odgovora trzajem palca na stimulaciju ulnarnog nerva) tokom balansirane intravenske anestezije iznosi približno 0,3 mg/kg rokuronijum-bromida. ED_{95} kod odojčadi je manja nego kod odraslih i dece (0,25, 0,35 odnosno 0,40 mg/kg).
Kliničko trajanje dejstva (trajanje do spontanog oporavka do 25% visine kontrolnog trzaja) dozom od 0,6 mg/kg rokuronijum-bromida iznosi 30 do 40 minuta. Ukupno trajanje dejstva (vreme do spontanog oporavka do 90% visine kontrolnog trzaja) iznosi 50 minuta. Srednja vrednost vremena do spontanog oporavka od 25% do 75% visine kontrolnog trzaja (indeks oporavka) posle bolus doze od 0,6 mg/kg rokuronijum-bromida iznosi 14 minuta. Sa manjim dozama od 0,3-0,45 mg/kg rokuronijum-bromida (1-1½ x ED_{90}) početak dejstva je sporiji, a dejstvo traje kraće. Sa velikim dozama od 2 mg/kg, kliničko trajanje dejstva je 110 minuta.

Intubacija tokom rutinske anestezije

Tokom 60 sekundi nakon intravenske primene doze od 0,6 mg/kg rokuronijum-bromida (2 x ED90 u

uslovima intravenske anestezije) postižu se dobri uslovi za intubaciju kod skoro svih pacijenata od kojih su kod 80% uslovi za intubaciju ocenjeni kao odlični. Opšta mišićna relaksacija odgovarajuća za bilo koju vrstu procedure se postiže tokom 2 minuta. Nakon primene doze od 0,45 mg/kg rokuronijum-bromida, prihvatljivi uslovi za intubaciju se postižu nakon 90 sekundi.

Brzo uvođenje u anesteziju
Za vreme brzog uvođenja u anesteziju propofolom ili fentanilom/tiopentalom, kod 93% odnosno 96% pacijenata postižu se dobri uslovi za intubaciju unutar 60 sekundi nakon primene 1,0 mg/kg rokuronijum-bromida. Od toga su kod 70% pacijenata uslovi za intubaciju ocenjeni kao odlični. Kliničko trajanje neuromišićnog bloka kod ovih pacijenata traje oko 1 sat, nakon čega može da se obezbedi sigurna reverzija neuromuskularnog bloka. Nakon primene doze od 0,6 mg/kg rokuronijum-bromida dobri uslovi za intubaciju postižu se unutar 60 sekundi kod 81% i 75% pacijenata tokom brzog uvođenja u anesteziju propofolom ili fentanilom/tiopentalom.
Doze veće od 1,0 mg/kg rokuronijum-bromida neće značajno poboljšati uslove za intubaciju, međutim produžiće trajanje dejstva. Doze veće od 4 x ED_{90} nisu ispitane.

Jedinica intenzivne nege
Na osnovu ispitivanja primene u jedinici intenzivne nege udarnu dozu od 6 mg/kg rokuronijum-bromida prati kontinuirana infuzija čim se amplituda trzaja vrati na 10% ili se ponovo javi 1 do 2 odgovora na niz od 4 stimulacije. Doziranje je individualno titrirano prema efektu kod svakog pacijenta ponaosob.
Zaključeno je da bi preporučena početna brzina infuzije za održavanje neuromuskularnog bloka od 80-90% (1 do 2 trzaja na TOF (engl. *train of four*) stimulaciju) kod odraslih pacijenata bila 0,3 do 0,6 mg/kg/h tokom prvog sata primene, a koja bi se smanjivala tokom sledećih 6 - 12 sati, prema individualnom odgovoru.
U kontrolisanim kliničkim studijama utvrđeno je da postoji velika varijabilnost u brzinama infuzije na sat među pacijentima, sa srednjim brzinama infuzije na sat u rasponu od 0,2-0,5 mg/kg/h u zavisnosti od prirode i obima insuficijencije jednog ili više organa, istovremene primene drugih lekova i individualnih karakteristika pacijenata. Ispitivana je primena do 7 dana.

Postignuta je adekvatna neuromuskularna blokada, ali je primećena velika varijabilnost u brzini infuzije po satu između pacijenata kao i produženi oporavak od neuromuskularne blokade.

Vreme oporavka TOF odnosa do vrednosti od 0,7 nije značajno povezano sa ukupnim trajanjem infuzije rokuronijuma. Nakon primene kontinuirane infuzije u trajanju od 20 sati ili više, medijana (raspon) vremena do povratka na T_2 pri TOF stimulaciji i oporavka TOF odnosa do 0,7 varirao je između 0,8 i 12,5 sati kod pacijenata bez multiple organske insuficijencije, a kod pacijenata sa multiplom organskom insuficijencijom to vreme iznosi 1,2 – 25,5 sati.

Pedijatrijska populacija
Srednja vrednost vremena početka dejstva kod odojčadi, mlađe dece i dece pri dozi za intubaciju od 0,6 mg/kg je malo manja nego kod odraslih. Poređenja unutar pedijatrijske starosne grupe su pokazala da je srednja vrednost vremena početka dejstva kod novorođenčadi i adolescenata (1,0 min) nešto veća nego kod odojčadi, mlađe dece i dece (0,4; 0,6 i 0,8 min). Trajanje relaksacije i vreme do oporavka obično su kraći kod dece u poređenju sa odojčadi i odraslima. Poređenja unutar pedijatrijskih starosnih grupa pokazuju da je srednja vrednost vremena ponovnog javljanja T3 produžena kod novorođenčadi i odojčadi (56,7 odnosno 60,7 min) u poređenju sa mlađom decom, decom i adolescentima (45,3; 37,6 odnosno 42,9 min).

Srednja vrednost (SD) vremena početka dejstva i kliničkog trajanja dejstva inicijalne doze za intubaciju od 0,6 mg/kg rokuronijuma u toku anestezije (održavanja) primenom sevofluran/azot-suboksida i izofluran/azot-suboksida (pedijatrijski pacijenti) PP grupa*

	Vreme do maksimalnog bloka** (min)	Vreme do ponovnog javljanja T3** (min)
Novorođenčad (0-27 dana) n=10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
Odojčad (28 dana-2 meseca)	0,44 (0,19)	60,71 (16,52)

n=11	n=10	n=11
Mala deca (3 meseca-23 meseca) n=30	0,59 (0,27) n=28	45,46 (12,94) n=27
Deca (2-11 godina) n=34	0,84 (0,29) n=34	37,58 (11,82)
Adolescenti (12-17 godina) n=31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n=30

* Doza rokuronijuma primenjena u okviru 5 sekundi.
** Računato od kraja primene doze za intubaciju rokuronijuma

Gerijatrijski pacijenti i pacijenti sa oboljenjem jetre i/ili bilijarnog trakta i/ili oštećenjem funkcije bubrega
Trajanje dejstva doze održavanja od 0,15 mg/kg rokuronijum-bromida može biti nešto duže pod dejstvom enflurana i izoflurana kod starijih pacijenata i pacijenata sa oboljenjem jetre i/ili bubrega (približno 20 minuta) nego kod pacijenata bez oštećenja funkcije ekskretornih organa u uslovima intravenske anestezije (približno 13 minuta). Nisu zabeleženi nikakvi efekti akumulacije (progresivno povećanje dužine trajanja dejstva) sa ponovljenim dozama održavanja na preporučenom nivou.

Kardiovaskularna hirurgija
Kod pacijenata, koji se podvrgavaju kardiovaskularnim hirurškim zahvatima, najčešće kardiovaskularne promene tokom nastanka maksimalnog bloka, nakon primene doze od 0,6 do 0,9 mg/kg rokuronijuma, su blago i klinički beznačajno povećanje srčane frekvence do 9% i povećanje srednjeg arterijskog krvnog pritiska do 16% u odnosu na kontrolne vrednosti.

Reverzija mišićne relaksacije
Primena inhibitora acetilholinesteraze (neostigmin, piridostigmin ili edrofonijum) pri ponovnom javljanju T_2 ili pri prvim znacima kliničkog oporavka antagonizuje dejstvo rokuronijum-bromida.

5.2. Farmakokinetički podaci

Distribucija i eliminacija
Nakon intravenske primene pojedinačne bolus doze rokuronijum-bromida, promena koncentracije u plazmi u funkciji vremena odvija se u tri eksponencijalne faze. Kod zdravih odraslih osoba srednja vrednost (95% CI) poluvremena eliminacije iznosi 73 minuta (66 - 80 minuta), (prividni) volumen distribucije u uslovima ravnotežnog stanja iznosi 203 (193 - 214) mL/kg a klirens iz plazme iznosi 3,7 (3,5 – 3,9) mL/kg/min.

Kada se primenjuje kao kontinuirana infuzija za olakšavanje mehaničke ventilacije tokom 20 ili više sati, srednja vrednost poluvremena eliminacije i srednja vrednost (prividnog) volumena distribucije u stanju ravnoteže su povećane. U kontrolisanim kliničkim studijama je utvrđena velika varijabilnost među pacijentima, koja je vezana za prirodu i obim (multiple) organske insuficijencije i individualne karakteristike pacijenta. Kod pacijenata sa multiplom organskom insuficijencijom utvrđena je srednja vrednost (±SD) poluvremena eliminacije od 21,5 (±3,3) sati, (prividni) volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže od 1,5 (±0,8) L/kg, a klirens iz plazme je iznosio 2,1 (±0,8) mL/kg/min.

Rokuronijum se izlučuje i putem urina i putem žuči. Izlučivanje putem urina iznosi skoro 40% unutar 12 do 24 sata. Nakon primene radioobeleženog rokuronijum-bromida, posle 9 dana se urinom prosečno izlučilo 47% radioaktivno obeleženog leka, a fecesom 43%. Oko 50% se nalazi u nepromenjenom obliku osnovnog jedinjenja.

Biotransformacija
Metaboliti nisu detektovani u plazmi.

Pedijatrijska populacija
Farmakokinetika rokuronium-bromida kod pedijatrijskih pacijenata (n=146) uzrasta od 0 do 17 godina je

procenjena primenom populacione analize objedinjenih farmakokinetičkih podataka iz dve kliničke studije sprovedene sa anestezijom sevofluranom (indukcija) i izofluranom/azot oksidom (održavanje) anestezije. Pokazano je da su svi farmakokinetički parametri linearno proporcionalni sa telesnom masom što je ilustrovano sličnim klirensom (L/h/kg). Volumen distribucije (L/kg) i poluvreme eliminacije (h) se smanjuju sa starošću (godinama). Farmakokinetički parametri tipični za pedijatrijsku populaciju su sumirani u okviru svake starosne grupe.

Procenjeni FK parametri za rokuronijum bromid kod tipičnih pedijatrijskih pacijenta u toku anestezije sevofluranom i azot oksidom (indukcija) i izofluranom/azot oksidom (održavanje anestezije)

FK parametri	Starosna grupa				
	Novorođenčad rođena u terminu (0 - 27 dana)	Odojčad (28 dana-2 meseca)	Mala deca (3 - 23 meseca)	Deca (2 – 11 godina)	Adolescenti (11 - 17 godina)
CL (L/kg/h)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Volumen distribucije L/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
$T_{½}\beta$ (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

Gerijatrijski pacijenti i pacijenti sa oboljenjem jetre i/ili bilijarnog trakta i/ili oštećenjem funkcije bubrega
U kontrolisanim studijama klirens iz plazme kod gerijatrijskih pacijenata i pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega bio je smanjen, međutim, u većini studija to nije dostiglo statistički značajnu vrednost. Kod pacijenata sa oboljenjem jetre, srednja vrednost poluvremena eliminacije je produžena za 30 minuta, a srednja vrednost klirensa iz plazme je smanjena za 1 mL/kg/min. (videti odeljak 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Efekti u pretkliničkim studijama su zabeleženi samo pri izloženostima za koje se smatra da dovoljno prevazilaze maksimalnu izloženost kod ljudi, što ukazuje na mali značaj za kliničku upotrebu.
Ne postoji odgovarajući model na životinjama koji bi mogao da oponaša obično izuzetno kompleksno kliničko stanje pacijenata u JIN. Zbog toga se podaci o bezbednosti primene rokuronijum-bromida za olakšavanje mehaničke ventilacije kod pacijenata u jedinici intenzivne nege uglavnom baziraju na rezultatima dobijenim u kliničkim studijama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Voda za injekcije
Sirćetna kiselina, glacijalna (za podešavanje pH)
Natrijum-hlorid
Natrijum-acetat, trihidrat

6.2. Inkompatibilnost

Dokazana je fizička inkompatibilnost rokuronijum-bromida kada se doda rastvorima koji sadrže sledeće aktivne supstance: amfotericin, amoksicilin, azatioprin, cefazolin, kloksacilin, deksametazon, diazepam, enoksimon, eritromicin, famotidin, furosemid, hidrokortizon natrijum sukcinat, insulin, intralipid, metoheksital, metilprednizolon, prednizolon natrijum sukcinat, tiopental, trimetoprim i vankomicin.

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene ampule/bočice: 3 godine

Rok upotrebe otvorene ampule/bočice: lek se mora upotrebiti odmah, nakon otvaranja ampule/bočice.

Nakon razblaživanja:
Hemijska i fizička stabilnost rastvora od 5,0 mg/mL i 0,1 mg/mL tokom primene (razblaženog infuzionim rastvorima natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) i glukoze 50 mg/mL (5%)) dokazana je tokom 24 sata na sobnoj temperaturi izložena sobnoj svetlosti u staklenoj, PE i PVC ambalaži.
Sa mikrobiološke tačke gledišta, pripremljeni rastvor se mora odmah upotrebiti. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati u frižideru (na temperaturi 2 °C – 8 °C).

Čuvanje van frižidera:
Rokuronijum bromid hameln može da se čuva van frižidera na temperaturi do 30 °C najduže 12 nedelja, nakon čega ga treba odbaciti. Lek se ne sme ponovo vraćati u frižider ukoliko je čuvan van frižidera.
Vreme čuvanja leka ne sme prekoračiti propisani rok upotrebe neotvorenog leka.
Za uslove čuvanja posle razblaženja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je:
- bezbojna staklena ampula (tip I) sa 5 mL rastvora za injekciju/infuziju,
- bezbojna staklena bočica (tip I) zatvorena čepom od hlorbutil gume i aluminijumskom kapicom.
Sadržaj bočica: 5 mL ili 10 mL rastvora za injekciju/infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži:
- 10 ampula sa 5 mL rastvora za injekciju/infuziju,
- 10 bočica sa 5 mL rastvora za injekciju/infuziju, ili
- 10 bočica sa 10 mL rastvora za injekciju/infuziju.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neiskorišćeni rastvor treba baciti.

Rastvor je potrebno vizuelno pregledati pre upotrebe. Sme se primeniti samo bistar rastvor koji paktično ne sadrži čestice.

Pokazano je da je Rokuronijum bromid hameln kompatibilan sa: natrijum-hlorid 9 mg/mL (0,9%) i glukoza 50 mg/mL (5%) infuzionim rastvorima.

Ako se rokuronijum-bromid primenjuje istom infuzionom linijom koja sadrži druge lekove, važno je da se infuziona linija ispere na odgovarajući način (npr. infuzionim rastvorom koji sadrži 9 mg/mL (0,9%) natrijum-hlorida) između primene rokuronijum-bromida i drugih lekova za koje je pokazana inkompatibilnost sa rokuronijum-bromidom ili za koje nije ustanovljena kompatibilnost sa rokuronijum-bromidom.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa

važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

SALUS INTERNATIONAL D.O.O. BEOGRAD
Ustanička 128a, Beograd-Voždovac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Rokuronijum bromid hameln, 10 mg/mL, rastvor za injekciju/infuziju 10 bočica x 5 mL: 000461459 2023
Rokuronijum bromid hameln, 10 mg/mL, rastvor za injekciju/infuziju 10 bočica x 10 mL: 000461559 2023
Rokuronijum bromid hameln, 10 mg/mL, rastvor za injekciju/infuziju 10 ampula x 5 mL: 000461504 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 12.12.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2025.