SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Rokuronijum bromid Kalceks, 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 bočica od 5 ml rastvora sadrži 50 mg rokuronijum-bromida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Jedan mililitar rastvora za injekciju/infuziju sadrži 1,64 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju/infuziju.
Bistar, bezbojan ili žućkast rastvor, bez vidljivih čestica.
pH rastvora je 3,8-4,2.
Osmolalnost rastvora je približno 280 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Rokuronijum bromid Kalceks je indikovan kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata (od novorođenčadi rođenih u terminu do adolescenata [od 0 do < 18 godina]) kao dodatak opštoj anesteziji za olakšavanje trahealne intubacije tokom rutinskog uvođenja u anesteziju i za obezbeđenje relaksacije skeletne muskulature tokom hirurške intervencije. Takođe, kod odraslih, lek Rokuronijum bromid Kalceks je indikovan za olakšavanje trahealne intubacije tokom brzog uvođenja u anesteziju i kao dodatak u jedinicama intenzivne nege (JIN), za olakšavanje intubacije i mehaničke ventilacije.

4.2. Doziranje i način primene

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

Kao i kod svih drugih neuromuskularnih blokatora, doziranje leka Rokuronijum bromid Kalceks treba da bude individualno za svakog pacijenta. Pri određivanju doze treba uzeti u obzir metodu 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 procenu neuromuskularnog bloka i oporavka.

Inhalacioni anestetici pojačavaju neuromuskularni blok leka Rokuronijum bromid Kalceks. Ovo pojačavanje, međutim, postaje klinički relevantno tokom anestezije kada inhalacioni anestetici dostignu koncentracije u tkivima potrebne za ovu interakciju. Shodno tome, prilagođavanje doze leka Rokuronijum bromid Kalceks treba izvesti primenom manjih doza održavanja u ređim intervalima ili sporijom infuzijom leka Rokuronijum bromid Kalceks 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 od 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. Ako se doza od 0,6 mg/kg rokuronijum-bromida koristi za brzo uvođenje u anesteziju, preporučuje se da se pacijent intubira 90 sekundi nakon primene rokuronijum-bromida.

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

Veće doze
Ako postoji 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, ovu dozu treba smanjiti na 0,075 - 0,1 mg/kg rokuronijum-bromida. Doze održavanja najbolje je dati kada se amplituda trzaja vrati na 25% u odnosu na kontrolnu vrednost, ili kada su prisutna 2 do 3 odgovora na niz od 4 stimulacije (engl. *train of four*, TOF).

Kontinuirana infuzija
Ako se rokuronijum-bromid primenjuje putem kontinuirane infuzije, 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 održava 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 (300-600 mikrograma/kg/h), a 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.

Pedijatrijska populacija
Za novorođenčad (0-27 dana), odojčad (28 dana-2 meseca), mlađu decu (3-23 meseca), decu (2-11 godina) i adolescente (12-17 godina) preporučena doza za intubaciju tokom rutinske anestezije i doze održavanja su slične onima kod odraslih.

Međutim, trajanje delovanja pojedinačne doze intubacije će biti duže kod novorođenčadi i odojčadi nego kod dece (videti odeljak 5.1)

Za kontinuiranu infuziju u pedijatriji, brzina infuzije, sa izuzetkom dece (2-11 godina), su iste kao za odrasle. Za decu uzrasta od 2 do 11 godina može biti neophodna veća brzine 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 ili 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, stoga, ne preporučuje za olakšavanje trahealne intubacije tokom brzog uvođenja u anesteziju kod pedijatrijskih pacijenata.

Gerijatrijski pacijenti i pacijenti sa oboljenjem jetre i/ili bilijarnog trakta i/ili bubrežnom insuficijencijom
Standardna doza za intubaciju za gerijatrijske pacijente i pacijente sa oboljenjem jetre i/ili bilijarnog trakta i/ili bubrežnom 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 pacijenta je 0,075-0,1 mg/kg rokuronijum-bromida, a preporučena brzina infuzije je 0,3-0,4 mg/kg/h (videti deo *Kontinuirana infuzija*) (takođe videti odeljak 4.4.)

Pacijenti sa prekomernom telesnom masom i gojazni pacijenti
Kada se koristi kod pacijenata sa prekomernom telesnom masom ili gojaznih pacijenata (po definiciji to su pacijenti čija je telesna masa za 30% ili više veća od idealne telesne mase), doze treba smanjiti uzimajući u obzir idealnu telesnu masu.

Procedure u jedinicama intenzivne nege (JIN)

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

Doze održavanja
Preporučuje se početna udarna doza od 0,6 mg/kg rokuronijum-bromida, praćena kontinuiranom infuzijom čim se amplituda trzaja vrati na 10% ili se ponovo javi 1 do 2 trzaja na niz od 4 stimulacije. Doziranje uvek treba da bude titrirano prema efektu kod svakog pacijenta ponaosob. Preporučena početna brzina infuzije za održavanje neuromuskularnog bloka od 80-90% (1 do 2 trzaja na TOF stimulaciju) kod odraslih pacijenata

je 0,3 do 0,6 mg/kg/h tokom prvog sata primene, a koju treba smanjiti tokom sledećih 6 - 12 sati, prema individualnom odgovoru. Nakon toga, zahtevi za individualnom dozom ostaju relativno konstantni.

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. Da bi se obezbedila optimalna individualna kontrola pacijenta, izričito se preporučuje monitoring neuromuskularne transmisije. Ispitivana je primena do 7 dana.

Posebne populacije
Rokuronijum-bromid se ne preporučuje za olakšavanje mehaničke ventilacije u intenzivnoj nezi kod pedijatrijskih i gerijatrijskih pacijenata zbog nedostatka podataka o bezbednosti i efikasnosti.

Način primene
Lek Rokuronijum bromid Kalceks se primenjuje intravenski kao bolus injekcija ili kao kontinuirana infuzija (videti odeljak 6.6).

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Budući rokuronijum-bromid izaziva paralizu disajnih mišića, ventilaciona podrška je obavezna za pacijente koji se leče ovim lekom dok se ne uspostavi adekvatno spontano disanje. Kao i kod svih neuromuskularnih blokatora, važno je predvideti poteškoće sa intubacijom, naročito kada se primenjuje tehnika brzog uvođenja u anesteziju.

Kao i kod drugih neuromuskularnih blokatora, rezidualna neuromuskularna blokada je zabeležena i kod rokuronijum-bromida. Da bi se sprečile komplikacije koje su rezultat rezidualnog neuromuskularne blokade, 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 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 (kupiranje) 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.

Zabeležena je visoka stopa ukrštenih alergijskih reakcija između lekova koji pripadaju grupi neuromuskularnih blokatora. Zbog toga je potrebno, kada je moguće, pre primene rokuronijum-bromida, isključiti postojanje preosetljivosti na druge neuromišićne blokatore. Rokuronijum-bromid se, kod pacijenata kod kojih se sumnja na postojanje reakcije preosetljivosti, treba koristiti samo ako je apsolutno neophodno. Pacijente kod kojih se javi reakcija preosetljivosti dok su pod dejstvom opšte anestezije treba naknadno testirati kako bi se utvrdilo da li su preosetljivi na ostale neuromišićne blokatore.
Rokuronijum može da poveća brzinu srčanog rada.

Uopšteno, nakon dugotrajne primene neuromuskularnih blokatora u jedinicama intenzivne nege, zabeležena je produžena paraliza i/ili slabost skeletne muskulature. Da bi se sprečilo moguće produženje neuromuskularnog bloka i/ili predoziranje obavezno se preporučuje da se vrši monitoring neuromuskularne transmisije tokom korišćenja neuromuskularnih blokatora. Pored toga, pacijenti treba da dobiju adekvatnu analgeziju i sedaciju. Osim toga, neuromuskularne blokatore treba titrirati do željenog efekta za svakog pacijenta pojedinačno od strane ili pod nadzorom iskusnog kliničkog lekara koji je upoznat sa delovanjem i tehnikama adekvatnog neuromuskularnog monitoringa.

Često se javlja miopatija nakon dugotrajne primene drugih nedepolarizujućih sredstava za neuromuskularnu blokadu u JIN u kombinaciji sa terapijom kortikosteroidima. Zbog toga, kod pacijenata kod kojih se primenjuju i neuromuskularni blokatori i kortikosteroidi, period primene neuromuskularnih blokatora treba ograničiti što je više moguće.

Ako se suksametonijum koristi za intubaciju, primena rokuronijum-bromida treba da bude odložena sve dok se pacijent klinički ne oporavi od neuromuskularnog bloka indukovanog suksametonijumom.

S obzirom na to da se rokuronijum-bromid uvek koristi sa drugim lekovima i zbog rizika od maligne hipertermije tokom anestezije, čak i u odsustvu poznatih faktora okidača, lekari treba da prepoznaju rane simptome, potvrdne dijagnoze i lečenje maligne hipertermije pre početka primene anestezije. 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.

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

Oboljenja jetre i/ili bilijarnog trakta i bubrežna insuficijencija
Zbog toga što se rokuronijum izlučuje i putem žuči i putem urina, treba oprezno da se koristi 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 cirkulatorno vreme
Stanja povezana sa produženim cirkulatornim vremenom kao što su kardiovaskularna 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.

Neuromuskularno oboljenje
Kao i druge neuromnuskularne blokatore, lek Rokuronijum bromid Kalceks treba koristiti uz krajnji oprez kod pacijenata sa neuromuskularnim oboljenjem, ili posle poliomijelitisa pošto odgovor na neuromuskularne blokatore može biti značajno izmenjen u ovim slučajevima. Jačina i pravac ovog izmenjenog odgovora mogu veoma varirati. Kod pacijenata sa miastenijom gravis ili miasteničnim (*Eaton-Lamber*) sindromom, male doze leka Rokuronijum bromid Kalceks mogu imati veoma izražene efekte i dozu leka Rokuronijum bromid Kalceks treba titrirati do postizanja adekvatnog odgovora.

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

Gojaznost
Kao i drugi neuromuskularni blokatori, rokuronijum-bromid može ispoljiti produženo trajanje, 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 da se doza prilagodi prema odgovoru pacijenta.

Stanja koja mogu pojačati efekte rokuronijum-bromida
Hipokalemija (npr. nakon obilnog povraćanja, dijareje i terapije diureticima), hipermagnezemija, hipokalcemija (nakon masivnih transfuzija), hipoproteinemija, dehidracija, acidoza, hiperkapnija, kaheksija. Teški poremećaji elektrolita, izmenjena pH krvi ili dehidratacija su stanja koja mogu povećati dejstva leka i stoga ih treba korigovati kada je to moguće.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po mililitru, odnosno suštinski je bez natrijuma.
U slučaju primene doze koja sadrži veću količinu natrijuma (više 23 mg po dozi), savetuje se poseban oprez kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma

4.5. Interakcija sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Sledeći lekovi utiču na jačinu i/ili trajanje dejstva nedepolarizujućih neuromuskularnih blokatora:

Efekat drugih lekova na rokuronijum-bromid

Pojačan efekat:

- Halogenizovani inhalacioni anestetici pojačavaju neuromuskularni blok prouzrokovan rokuronijum-bromidom. Efekat postaje očigledan tek sa dozama održavanja (videti odeljak 4.2). Oporavak od bloka uz pomoć inhibitora acetilholinesteraze takođe može biti inhibiran;
- Velike doze: tiopentala, metoheksitala, ketamina, fentanila, gamahidroksibutirata, etomidata i propofola;
- Drugih nedepolarizujućih neuromuskularnih blokatora;
- Nakon intubacije suksametonijumom (videti odeljak 4.4);
- Dugotrajna istovremena primena kortikosteroida i rokuronijum-bromida u jedinicama intenzivne nege može dovesti do produženog trajanja neuromuskularne blokade ili miopatije (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Drugi lekovi:
- Antibiotici: aminoglikozidi, linkozamidi i polipeptidni antibiotici, acilamino-penicilinski antibiotici velike doze metronidazola;
- Diuretici, tiamin, MAO-inhibitori, hinidin i njegov izomer-hinin, protamin, adrenergički blokatori, magnezijumove soli, blokatori kalcijumovih kanala, soli litijuma, lokalni anestetici (lidokain i.v., bupivakain epiduralno) i istovremena primena fenitoina ili beta blokatora.

Rekurarizacija je prijavljena nakon postoperativne primene: aminoglikozida, linkozamida, polipeptida i acilamino-penicilinskih antibiotika, hinidina, hinina i soli magnezijuma (videti odeljak 4.4).

Smanjen efekat:
- Neostigmin, edrofonijum, piridostigmin, aminopiridinski derivati;
- Prethodna hronična primena kortikosteroida, fenitoina ili karbamazepina;
- Noradrenalin (norepinefrin), azatioprin (samo prolazni i ograničeni efekat), teofilin, kalcijum-hlorid, kalijum-hlorid;
- Innhibitori proteaza (gabeksat, ulinastatin).

Promenljiv efekat:
- Primena drugih nedepolarizujućih neuromuskularnih blokatora u kombinaciji sa rokuronijum-bromidom može dovesti do slabljenja ili pojačavanja neuromuskularne blokade, zavisno od redosleda primene i upotrebljenog neuromuskularnog blokatora;
- Suksametonijum koji se primenjuje posle primene rokuronijum-bromida može dovesti do jačanja ili slabljenja dejstva neuromuskularne blokade primenom rokuronijum-bromida.

Uticaj rokuronijum-bromida na druge lekove

Rokuronijum-bromid u kombinaciji sa lidokainom može rezultirati bržim početkom delovanja lidokaina.

Pedijatrijska populacija
Nisu sprovedena zvanična ispitivanja interakcija. Prehodno navedene interakcije kod odraslih pacijenata i posebna upozorenja i mere opreza pri njihovoj upotrebi (videti odeljak 4.4) treba uzeti u obzir i kod pedijatrijskih pacijenata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Ne postoje klinički podaci o uticaju rokuronijum-bromida na trudnoću. Studije na životinjama ne pokazuju direktna ili indirektna štetna dejstva vezana za trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj. Potreban je oprez kada se rokuronijum-bromid propisuje u trudnoći.

Carski rez
Kod pacijentkinja koje su podvrgnute carskom rezu, rokuronijum-bromid može da se koristi kao deo tehnike brzog uvođenja u anesteziju, pod uslovom da se ne očekuju poteškoće sa intubacijom i ako se primeni dovoljna doza agensa za anesteziju ili nakon intubacije olakšane sukcinilholinom. Međutim, primenjena doza rokuronijum-bromida od 0,6 mg/kg, ne može osigurati odgovarajuće uslove za intubaciju do 90 sekundi nakon primene. Ta doza pokazala se bezbednom pri primeni kod pacijentkinja koje su podvrgnute carskom rezu.

Rokuronijum-bromid ne utiče na Apgar skor, mišićni tonus fetusa ili kardiorespiratornu adaptaciju. Ispitivanja na uzorcima krvi iz pupčane vrpce, pokazala su da dolazi do ograničenog prolaska rokuronijum-bromida kroz posteljicu, što ne dovodi do klinički neželjenih dejstava kod novorođenčadi.

Napomena 1: doze od 1,0 mg/kg ispitivane su tokom brzog uvođenja u anesteziju, ali ne kod pacijenatkinja sa carskim rezom. Zbog toga se za ovu grupu pacijenata preporučuje isključivo doza od 0,6 mg/kg.

Napomena 2: Oporavak od neuromuskularne blokade izazvane neuromuskularnim blokatorima može biti inhibiran ili nezadovoljavajući kod pacijenata koji primaju magnezijumove soli kod toksemije u trudnoći, jer soli magnezijuma pojačavaju neuromuskularnu blokadu. Zbog toga, kod ovih pacijenata doziranje rokuronijum-bromida treba smanjiti i prilagoditi prema odgovoru trzajem.

Dojenje
Nije poznato da li se rokuronijum-bromid izlučuje u majčino mleko. Studije na životinjama su pokazale beznačajne vrednosti rokuronijum-bromida u majčinom mleku.

Nema podataka o prisustvu rokuronijum-bromida tokom laktacije kod žena. Rokuronijum-bromid treba primenjivati dojiljama samo kad lekar utvrdi da korist od primene leka premašuje rizike. Nakon primene jedne doze, preporučuje se uzdržavanje od sledećeg podoja u trajanju od otprile 6 sati tj. tokom pet poluvremena eliminacije rokuronijuma.

Plodnost
Nema dostupnih podataka o dejstvu ovog leka 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. S obzirom na to da se rokuronijum-bromid koristi kao dodatak opštoj anesteziji, uobičajene mere predostrožnosti koje se primenjuju posle opšte anestezije treba sprovesti i kod ambulantnih pacijenata. 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

Sažetak bezbednosnog profila

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

Učestalost neželjenih dejstava klasifikovana je u sledeće kategorije:
Povremeno (≥1/1000 do <1/100)
Retko (≥1/10000 do <1/1000)
Veoma retko (<1/10000)
Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Tabela 1. Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

MedDRA Klasa sistema organa	Učestalost[1]		
	Povremeno/retko[2]	Veoma retko	Nepoznato
Poremećaji imununskog 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	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Angioneurotski edem Urtikarija Osip Eritematozni osip	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Mišićna slabost[3] Steroidna miopatija[3]	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Izostanak dejstva Efekat leka/terapijski odgovor smanjen Efekat leka/ terapijski odgovor povećan Bol na mestu primene injekcije Reakcija na mestu primene injekcije	Edem lica	

Povrede, trovanje i proceduralne komplikacije	Produžen neuromuskularni blok Odložen oporavak iz anestezije	Komplikacije sa disajnim putevima kod anestezije	

1 Učestalosti su procenjene na osnovu izveštaja postmarketinškog praćenja i podataka iz opšte literature.

2Podaci iz postmarketinškog praćenja ne mogu dati precizne brojčane vrednosti za incidencu. Iz tog razloga izveštaj o frekvencijama je podeljen na dve, a ne na pet kategorija.

3 U kontekstu potencijalnog povećanja permeabilnosti ili ugrožavanja integriteta krvno-moždane barijere (engl. Blood-Brain Barrier, BBB).

4Posle dugotrajne upotrebe u jedinicama intenzivne nege.

Anafilaksa

Iako su veoma retke, 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 one mogu pojaviti i treba preduzeti potrebne mere predostrožnosti.

S obzirom na to da je poznato da neuromišićni blokatori mogu da izazovu oslobađanje histamina, bilo lokalno na mestu primene, bilo sistemski, kada se primenjuju ovi lekovi treba uzeti u obzir moguću pojavu svraba i eritematozne reakcije na mestu primene injekcije i/ili generalizovane histaminoidne (anafilaktoidne) reakcije (videti takođe prethodno navedene anafilaktičke reakcije).

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

Produžen neuromuskularni blok

Najčešća neželjena reakcija na lekove iz grupe nedepolarizujućih blokatora je produženje farmakološkog delovanja leka izvan vremenskog perioda u kome je dejstvo potrebno. Ono može da varira od slabosti skeletnih mišića do duboke i dugotrajne paralize skeletnih mišića što rezultira respiratornom insuficijencijom ili apnejom.

Miopatija

Zabeležena je miopatija nakon upotrebe različitih neuromuskularnih blokatora u JIN u kombinaciji sa kortikosteroidima (videti odeljak 4.4).

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.

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):

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

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja i dugotrajne neuromuskularne blokade, kod pacijenta treba nastaviti primenu ventilacije i sedacije. Postoje dve opcije za reverziju neuromuskularnog bloka:

(1) Kod odraslih pacijenata, sugamadeks se može primenjivati za reverziju intenzivne i duboke blokade. Doza sugamadeksa koja će se primeniti zavisi od težine neuromuskularne blokade.

(2) Inhibitor acetilholinesteraze (npr.neostigmin, edrofonijum, piridostigmin) ili sugamadeks može se primeniti kada započne spontani oporavak i treba ga primeniti u odgovarajućim dozama. Kada primena sredstva za inhibiciju acetilholinesteraze ne uspe da eliminiše neuromuskularna dejstva rokuronijum-bromida, primena ventilacije se mora nastaviti sve dok se ne uspostavi spontano disanje. Ponovljeno doziranje inhibitora acetilholinesteraze može biti opasno.

U studijama 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 rokuronijum-bromida).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Mišićni relaksansi (miorelaksansi), miorelaksansi sa perifernim delovanjem

ATC šifra: M03AC09

Mehanizam dejstva
Rokuronijum-bromid je nedepolarizujući neuromišićni blokator sa brzim početkom i srednjim trajanjem 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 se antagonizuje primenom inhibitora acetilholinesteraze, kao što su neostigmin, edrofonijum i piridostigmin.

Farmakodinamska dejstva

ED_{90} (doza potrebna da se izazove 90% depresije odgovora trzajem palca na stimulaciju ulnarnog nerva) tokom 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) sa 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 iznosi 110 minuta.

Intubacija tokom rutinske anestezije

Nakon intravenske primene doze od 0,6 mg/kg rokuronijum-bromida (2 x ED_{90} u uslovima intravenske anestezije) unutar 60 sekundi 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 unutar 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 doze od 1,0 mg/kg rokuronijum-bromida, od kojih su kod 70% pacijenata uslovi za intubaciju ocenjeni kao odlični. Kliničko trajanje dejstva sa ovom dozom je blizu 1 sat i tokom tog vremena može da se obezbedi sigurna reverzija neuromuskularnog bloka. Nakon 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 odnosno fentanilom/tiopentalom.

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 pedijatrijskih starosnih grupa 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 T_3 veća kod novorođenčadi i odojčadi (56,7 odnosno 60,7 min) u poređenju sa mlađom decom, decom i adolescentima (45,4; 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 u toku sevofluran/azot-suboksid i izofluran/azot-suboksid (održavanje) anestezije (pedijatrijski pacijenti) PP grupa

	Vreme do maksimalnog bloka ** (min)	Vreme do ponovnog javljanja T_3 **(min)

Novorođenčad (0-27 dana) n=10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
Odojčad (28 dana-2 meseca) n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52)
Mala deca (3 meseca-23 meseca) n=28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n=27
Deca (2-11 godina) n=34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
Adolescenti (12-17 godina) n=31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n=30

* Doza rokuronijuma primenjena u okviru 5 sekundi.

** Računato od kraja primene doze rokuronijuma za intubaciju

Gerijatrijski pacijenti i pacijenti sa oboljenjem jetre i/ili bilijarnog trakta i/ili bubrežnom insuficijencijom

Trajanje dejstva doze održavanja od 0,15 mg/kg rokuronijum-bromida, kada se za anesteziju koriste enfluran i izofluran, može biti nešto duže kod gerijatrijskih 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) (videti odeljak 4.2). Nije zabeležen kumulativni efekat (progresivno povećanje trajanja dejstva) sa ponovljenim dozama održavanja na preporučenom nivou.

Jedinica intenzivne nege

Posle primene kontinuirane infuzije u jedinici intenzivne nege, vreme oporavka TOF odnosa do 0,7 zavisi od stepena neuromišićnog bloka na kraju infuzije. Nakon kontinuirane infuzije od 20 i više sati, medijana (raspon) vremena između povratka na T_2 od TOF stimulacije i oporavka TOF odnosa do 0,7 iznosi približno 1,5 sat (1-5 sati) kod pacijenata bez multiple organske insuficijencije, a kod pacijenata sa multiplom organskom insuficijencijom to vreme iznosi 4 sata (1-25 sati).

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 rokuronijum-bromida, 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

Davanje 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

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 stanja ravnoteže iznosi 203 (193-214) ml/kg, a klirens iz plazme iznosi 3,7 (3.5-3.9) ml/kg/min.

Rokuronijum se izlučuje i putem urina i putem žuči. Izlučivanje putem urina unutar 12 do 24 sata iznosi blizu 40%. Posle ubrizgavanja radioaktivno obeležene doze rokuronijum-bromida, posle 9 dana se urinom prosečno izlučilo 47% radioaktivnog obeleživača, a fecesom 43%. Približno 50% se nalazi u nepromenjenom obliku osnovnog jedinjenja. Metaboliti nisu detektovani u plazmi.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika rokuronijum-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 asnestezijom sevofluranom (indukcija) i izofluranom/azot-suboksidom (održavanje). Pokazano je da su svi farmakokinetički parametri linearno proporcionalni telesnoj masi što je prikazano sličnim klirensom (l/h/kg). Volumen distribucije (l/kg) i poluvreme eliminacije (h) se smanjuju sa starošću (godinama). Farmakokinetički (FK) parametri za tipične pedijatrijske pacijente unutar svake starosne grupe su sumirani u nastavku:

Procenjeni FK parametri [srednja vrednost (SD)] rokuronijum-bromida za tipične pedijatrijske pacijenate u toku anestezije sevofluranom i azot-suboksidom (indukcija) i izofluranom/azot-suboksidom (održavanje)

FK parametri	Starosna grupa				
	Novorođenčad rođena u terminu (0-27 dana)	Odojčad (28 dana - 2 meseca)	Mlađa deca (3-23 meseca)	Deca (2-11 godina)	Adolescenti (12-17 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)
$t_{1/2\beta}$ (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 oboljenjima jetre i/ili bilijarnog trakta i/ili bubrežnom insuficijencijom

U kontrolisanim studijama klirens iz plazme kod gerijatrijskih pacijenata i pacijenata sa disfunkcijom bubrega bio je smanjen, međutim, u većini studija to nije dostiglo nivo statističke značajnosti. Kod pacijenata sa oboljenjem jetre, srednja vrednost poluvremena eliminacije je produžena za 30 minuta, a srednja vrednost klirensa iz plaazme je smanjena za 1 ml/kg/min (videti odeljak 4.2).

Jedinica intenzivne nege

Kada se daje 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 ravnoteže od 1,5 (± 0,8) l/kg, i klirens iz plazme od 2,1 (± 0,8) 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 životinjski model 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 u jedinici intenzivne nege uglavnom baziraju na rezultatima dobijenim u kliničkim studijama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

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

6.2. Inkompatibilnosti

Dokazana je fizička inkompatibilnost rokuronijum-bromida kada se doda rastvorima koji sadrže sledeće lekove: 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 onih koji su navedeni u odeljku 6.6.

Ukoliko se rokuronijum-bromid primenjuje preko iste intravenske linije sa drugim lekovima, važno je da se ta infuziona linija na odgovarajući način ispere (npr. sa 0,9% NaCl) između primene rokuronijum-bromida i lekova koji su inkompatibilni sa rokuronijum-bromidom ili za koje nije utvrđena kompatibilnost sa rokuronijum-bromidom.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice:

2 godine.

Rok upotrebe nakon razblaživanja:
Nakon razblaživanja infuzionim rastvorima (videti odeljak 6.6), utvrđena je hemijska i fizička stabilnost u toku 72 sata na 30 °C. Sa mikrobiološke tačke gledišta, pripremljeni rastvor se mora odmah upotrebiti. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika i ne smeju biti duži od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako razblaživanje nije izvršeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Uslovi čuvanja neotvorene bočice:
Čuvati u frižideru (na temperaturi 2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvanje neotvorenog leka van frižidera:
Rokuronijum-bromid može da se čuva van frižidera na temperaturi do 25 °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 prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena bočica (staklo tip I) zatvorena čepom od brombutil gume i "*flip off*" zatvaračem (aluminijumski prsten sa plastičnom kapicom) koja sadrži 5 ml rastvora za injekciju/infuziju. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 bočica i Uputstvo za lek.

6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Dokazano je da je rokuronijum-bromid u nominalnim koncentracijama od 0,5 mg/ml i 2,0 mg/ml kompatibilan sa sledećim infuzionim rastvorima: 0,9% rastvorom natrijum-hlorida, 5% rastvorom glukoze, 5% rastvorom glukoze u fiziološkom rastvoru, sterilnom vodom za injekcije i rastvorom Ringer laktata. Primenu treba započeti odmah nakon mešanja i završiti u roku od 24 sata.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

RHEI LIFE DOO, Beogradskog bataljona 4, Beograd-Čukarica

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

001128587 2025

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

Datum prve dozvole: 27.07.2020.
Datum poslednje obnove dozvole: 16.01.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2026.