

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rocuronium bromide Hameln 10 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje rocuronii bromidum 10 mg.

Jedna injekční lahvička se 2,5 ml obsahuje rocuronii bromidum 25 mg.

Jedna ampulka/injekční lahvička s 5 ml obsahuje rocuronii bromidum 50 mg

Jedna injekční lahvička s 10 ml obsahuje rocuronii bromidum 100 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok

Čirý, bezbarvý až slabě hnědožlutý roztok

pH roztoku: 3,8 až 4,2

Osmolalita: 270 - 310 mOsm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rocuronium-bromid je u dospělých a pediatrických pacientů (od donošených novorozenců po dospívající, 0 až < 18 let) určen jako doplněk k celkové anestezii pro usnadnění tracheální intubace v průběhu rutinního uvedení do narkózy a zajištění relaxace kosterního svalstva během chirurgického zákroku.

U dospělých je rocuronium-bromid také indikován k usnadnění tracheální intubace v průběhu rychlého uvedení do narkózy a je rovněž určen ke krátkodobému použití jako doplněk na jednotce intenzivní péče (JIP) (např. k usnadnění intubace).

Viz také body 4.2 a 5.1

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jako u ostatních neuromuskulárních blokátorů, musí být dávka rocuronium-bromidu pro každého pacienta individuální. Při určení dávky je nutné vzít v úvahu způsob anestezie a předpokládanou délku výkonu, způsob sedace a předpokládanou délku mechanické ventilace, možné interakce s ostatními současně podávanými léčivými přípravky a stav pacienta. Pro vyhodnocování neuromuskulárního bloku a jeho zotavení se doporučuje použití odpovídající monitorovací techniky.

Inhalační anestetika zesilují neuromuskulárně-blokující účinek rocuronium-bromidu. Tento zesilující účinek se stává klinicky relevantní v průběhu anestezie při dosažení určité koncentrace prchavých

látek v tkáních. Během dlouhotrvajících výkonů (přesahujících 1 hodinu) vedených v inhalační anestezii musí být následně provedeny úpravy pomocí podání malých udržovacích dávek v co nejdelších intervalech nebo pomocí nižší rychlosti infuze rokuronium-bromidu.

Následující doporučení pro dospělé lze považovat za obecný návod dávkování k tracheální intubaci a svalové relaxaci pro chirurgické výkony od krátkých až po dlouhotrvající a pro použití na jednotce intenzivní péče.

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití.

Chirurgické výkony

Tracheální intubace:

Standardní dávka k intubaci během rutinní anestezie je 0,6 mg rokuronium-bromidu na 1 kg tělesné hmotnosti, s kterou jsou dosaženy odpovídající podmínky k intubaci během 60 sekund téměř u všech pacientů. Dávka 1,0 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti je doporučena k usnadnění tracheální intubace v urgentních případech vyžadujících rychlý úvod do anestezie bez předchozí přípravy (rapid sequence induction of anaesthesia), po níž jsou rovněž navozeny patřičné podmínky pro intubaci v průběhu 60 sekund téměř u všech pacientů. Jestliže se použije pro rychlý úvod do anestezie bez předchozí přípravy (rapid sequence induction of anaesthesia) dávka 0,6 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti, doporučuje se intubace pacienta 90 sekund po podání rokuronium-bromidu.

Udržovací dávky:

Doporučená udržovací dávka je 0,15 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti. V případě dlouho trvající inhalační anestezie by měla být snížena na 0,075 - 0,1 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti.

Udržovací dávky je nejlépe podat ve chvíli, kdy se intenzita záškubů vrátí k 25 % kontrolní intenzity nebo jsou-li přítomny 2-3 odpovědi na sérii 4 stimulací. (Train-of-four stimulation (TOF)).

Kontinuální infuze:

Je-li rokuronium-bromid podáván v kontinuální infuzi, doporučuje se základní dávka 0,6 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti a když dochází k zotavování neuromuskulárního bloku, začít s podáním infuze. Rychlost infuze by měla být upravena tak, aby udržovala intenzitu záškubů na 10 % kontrolní úrovně nebo udržovala počet reakcí mezi 1-2.

U dospělých s intravenózní anestézií k udržení požadované úrovně neuromuskulárního bloku je rozmezí rychlosti infuze mezi 0,3-0,6 mg/kg/hodinu. Při inhalační anestezii se rychlost infuze pohybuje mezi 0,3-0,4 mg/kg/hod.

Nutný je kontinuální monitoring neuromuskulárního bloku, jelikož požadavky na rychlost infuze se liší podle použitého způsobu anestezie a od pacienta k pacientovi.

Dávkování u těhotných pacientek:

U pacientek, které podstupují císařský řez, se doporučuje pouze použití dávky rokuronium-bromidu 0,6 mg na kg tělesné hmotnosti, jelikož dávky 1,0 mg nebyly u této skupiny pacientek zkoumány. Reversibilita neuromuskulárního bloku vyvolaná neuromuskulárními blokátory může být potlačena nebo neuspokojivá u pacientek, kterým jsou kvůli těhotenské toxémii podávány soli magnézia, protože soli magnézia prohlubují neuromuskulární blokádu. Tudíž, u těchto pacientek dávkování rokuronium-bromidu by mělo být sníženo a titrováno podle odpovědi v podobě intenzity záškubů.

Dávkování u pediatrických pacientů:

Pro novorozence (0 až 28 dní), kojence (28 dnů až 3 měsíce), batolata (> 3 měsíce až 2 roky), děti (2 -11 let) a dospívající (12 až 17 let) jsou doporučená intubační dávka během rutinní anestezie a udržovací dávky stejné jako u dospělých.

Doba působení jednorázové intubační dávky však bude delší u novorozenců a kojenců než u dětí (viz bod 5.1).

Rychlost kontinuální infuze v pediatrii, s výjimkou dětí, je stejná jako u dospělých. U dětí může být zapotřebí vyšší rychlost infuze.

Proto je pro děti doporučena stejná počáteční rychlost jako u dospělých a ta by následně měla být upravena tak, aby udržovala v průběhu výkonu intenzitu odpovědi na 10 % kontrolní hodnoty nebo na

počtu 1-2 reakce během zákroku.

Zkušenosti s rokuronium-bromidem během rychlé sekvenční indukce u pediatrických pacientů jsou omezené. Z toho důvodu se použití rokuronium-bromidu k usnadnění intubace při rychlé sekvenční indukci u pediatrických pacientů nedoporučuje.

Dávkování u starších pacientů a pacientů s onemocněním jater a/nebo žlučového traktu a/nebo selháním ledvin:

Standardní intubační dávka pro pacienty starší nebo s onemocněním jater a/nebo žlučového traktu a/nebo renální poruchou během rutinní anestezie je 0,6 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti. Dávka 0,6 mg na kg tělesné hmotnosti by měla být zvážena při rychlém úvodu do anestezie u pacientů, u nichž se očekává delší trvání výkonu, avšak adekvátní podmínky k intubaci nemusí být nastoleny během 90-ti sekund po podání rokuronium-bromidu. Bez ohledu na použitý postup anestezie, doporučené udržovací dávky pro tyto pacienty jsou 0,075-0,1 mg rokuronium-bromidu na 1 kg tělesné hmotnosti a doporučená rychlost infuze je 0,3-0,4 mg/kg/hod (viz také Kontinuální infuze).

Dávkování u pacientů s nadváhou a obézních pacientů:

Při použití u pacientů s nadváhou nebo obézních (pacienti s tělesnou hmotností přesahující 30 % a více ideální tělesnou hmotnost) by dávky měly být sníženy s ohledem na množství aktivní tělesné hmoty.

Úkony v rámci intenzivní péče

Tracheální intubace

Při tracheální intubaci mají být použity stejné dávky, jako jsou popsány pro chirurgické výkony.

Způsob podání

Rokuronium-bromid se podává intravenózně (i.v.), buď jako injekční bolus nebo v kontinuální infuzi (další informace též v bodě 6.6).

4.3 Kontraindikace

Rokuronium-bromid je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na rokuronium-bromid nebo na bromidové ionty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Rokuronium-bromid musí být podáván pouze zkušeným pracovníkem, který je dobře obeznámen s používáním látek způsobujících neuromuskulární blokádu. Patříčné vybavení i personál k endotracheální intubaci a umělému dýchání musí být dostupné k okamžitému použití.

Jelikož rokuronium-bromid vyvolává paralýzu dýchacích svalů, musí být u pacientů, kterým je tato léčivá látka podána, zajištěno podpůrné dýchání, dokud se neobnoví spontánní dýchání. Jako u všech neuromuskulárních blokátorů je nutné počítat s možnými potížemi při intubaci, hlavně když jsou použity jako část postupu rychlého úvodu do anestezie.

Jako u všech látek způsobujících neuromuskulární blokádu, byla u rokuronium-bromidu hlášena reziduální zbytková kurarizace. Aby se předešlo komplikacím vyplývajícím z reziduální kurarizace, doporučuje se extubovat pacienta pouze po dostatečném zotavení se z neuromuskulárního bloku. U starších pacientů (65 let nebo starší) může být zvýšené riziko reziduálního neuromuskulárního bloku. Ostatní faktory, které mohou způsobit reziduální kurarizaci v pooperační fázi po extubaci (jako jsou lékové interakce a pacientův stav), musí být rovněž vzaty do úvahy. Nejsou-li používány jako část standardní klinické praxe, mělo by se zvážet použití látek s opačným účinkem (jako je sugammadex nebo inhibitory acetylcholinesterázy), obzvláště v případech, kde je vyšší pravděpodobnost výskytu reziduální kurarizace.

Nevyhnutné je, ujistit se před opuštěním operačního sálu, že pacient po anestezii dýchá spontánně, dostatečně hluboko a pravidelně.

Po podání látek působících neuromuskulární blokádu se mohou objevit anafylaktické reakce (viz

výše). Vždy musí být přijata preventivní opatření k léčbě takových reakcí. Zvláštní pozornost je vyžadována zejména u případů s předešlou anafylaktickou reakcí na látky působící neuromuskulární blokádu, jelikož byla u látek způsobujících neuromuskulární blokádu hlášena zkřížená alergická reaktivita. Hladiny dávek rokuronium-bromidu vyšší než 0,9 mg/kg tělesné hmotnosti mohou zvýšit srdeční akci; tento účinek by mohl působit proti bradykardii vyvolanou ostatními anestetiky nebo stimulací vagu.

Obecně, následně po dlouhotrvajícím podávání myorelaxancií na jednotkách intenzivní péče, byly známy případy prodloužené paralýzy a/nebo slabosti kosterních svalů. Aby bylo zabráněno možnému prodloužení neuromuskulární blokády a/nebo předávkování, doporučuje se jednoznačně během použití svalových relaxancií monitorování neuromuskulárního přenosu. Navíc, pacienti mají mít zajištěnou přiměřenou analgezii a sedaci. Dále, účinek svalových relaxancií by měl být titrován pro každého pacienta individuálně. To by se mělo dít pod dohledem zkušeného klinického pracovníka, který je dobře obeznámen s účinky přípravku a vybaven patřičnou neuromuskulární monitorovací technikou.

Vzhledem k tomu, že rokuronium-bromid se vždy používá s jinými látkami, a možnosti výskytu maligní hypertermie během anestezie, a to i v nepřítomnosti známých spouštěcích látek, mají lékaři znát časně příznaky, potvrzení diagnózy a léčení maligní hypertermie před zahájením anestezie. Ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že rokuronium-bromid není spouštěcím faktorem pro maligní hypertermie. Vzácné případy maligní hypertermie s rokuronium-bromidem byly pozorovány během postmarketingového sledování; nicméně příčinná souvislost nebyla prokázána.

Po dlouhotrvajícím současném použití non-depolarizujících neuromuskulárních blokátorů a kortikosteroidů byly pravidelně hlášeny myopatie. Doba současného podávání má být zkrácena na co nejkratší možnou dobu (viz bod 4.5).

Rokuronium-bromid by měl být podáván pouze po úplném zotavení z neuromuskulární blokády způsobené suxamethoniem.

Následující podmínky mohou ovlivnit farmakokinetiku a/nebo farmakodynamiku rokuronium-bromidu:

Onemocnění jater a/nebo žlučových cest a selhání ledvin

Rokuronium-bromid je vylučován močí a žlučí. Tudíž, má být s opatrností použit u pacientů s klinickými známkami onemocnění jater a/nebo žlučových cest a/nebo selháním ledvin. V této skupině pacientů byl při dávce 0,6 mg rokuronium-bromidu na 1 kg tělesné hmotnosti pozorován jeho prodloužený účinek.

Prodloužení doby cirkulace

Stavy spojené s prodloužením doby oběhu jako jsou kardiovaskulární onemocnění, vyšší věk a edematózní stavy vyústí ve zvýšení distribučního objemu a mohou přispět k pomalejšímu nástupu účinku. Doba trvání může být rovněž prodloužena kvůli snížení plazmatické clearance.

Neuromuskulární onemocnění

Jako jiné neuromuskulárně-blokující látky, rokuronium-bromid má být použit u pacientů po poliomyelitidě nebo s neuromuskulárním onemocněním s extrémní opatrností, jelikož odpověď na neuromuskulární blokátory může být v těchto případech výrazně změněna. Závažnost a způsob změny jsou velmi různorodé. U pacientů s myastenia gravis nebo s myastenickým syndromem (Eaton-Lambert), mohou malé dávky rokuronium-bromidu mít pronikavý účinek a rokuronium-bromid má být titrován na základě reakce na něj.

Hypotermie

U zákroků v podchlazeném stavu je neuromuskulárně-blokující účinek rokuronium-bromidu zvýšen a doba účinku prodloužena.

Obezita

U obézních pacientů může rokuronium-bromid vykazovat, jako ostatní neuromuskulární blokátory, prodloužení doby působení a oddálení spontánního probuzení, pokud jsou podávány dávky vypočítány na aktuální tělesnou hmotnost.

Popáleniny

Pacienti s popáleninami jsou známi tím, že dochází k rozvoji rezistence na non-depolarizující neuromuskulární blokátory. Doporučuje se titrace dávky podle reakce.

Okolnosti, které mohou zvýšit účinek rokuronium-bromidu

Hypokalcémie (např. po těžkém zvracení, průjmech nebo léčbě diuretiky), hypermagnezémie, hypokalcémie (po masivních transfuzích), hypoproteinémie, dehydratace, acidóza, hyperkapnie a kachexie.

Tam, kde je to možné, těžká porucha elektrolytů, změněné pH krve nebo dehydratace mají být korigovány.

Pediatrická populace

Je třeba vzít v úvahu stejné upozornění jako u dospělých.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U následujících léčivých přípravků bylo prokázáno, že ovlivňují stupeň a/nebo trvání účinku non-depolarizujících neuromuskulárních blokátorů:

Zesilující účinek:

- halogenovaná volatilní anestetika zesilují neuromuskulární blokádu rokuronium-bromidu. Účinek nastupuje pouze při udržovacím dávkování (viz bod 4.2). Zrušení blokády inhibitorů acetylcholinesterázy může být také inhibováno.
- vysoké dávky: thiopentalu, methohexitalu, ketaminu, fentanylu, gammahydroxybutyrátu, etomidatu a propofolu
- jiné nedeplarizující neuromuskulární blokátory
- po intubaci suxamethoniem (viz bod 4.4)
- dlouhotrvající současné používání kortikosteroidů a rokuronium-bromidu na JIP může vyústit v prodloužení neuromuskulárního bloku nebo myopatii (viz body 4.4 a 4.8).

Ostatní léky:

- antibiotika: aminoglykosidy, linkosamidy (např. linkomycin a klindamycin), polypeptidová antibiotika, acylamino-penicilinová antibiotika, tetracykliny, vysoké dávky metronidazolu.
- diuretika, tiamin, inhibitory MAO, chinidin a jeho isomer chinin, protamin, adrenergní blokátory, soli magnézia, blokátory vápníkových kanálů, soli lithia a lokální anestetika (lidokain i.v., epidurální bupivakain) a akutní podávání fenytoinu nebo betablokátorů.

Oslabující účinek:

- neostigmin, endrofonium, pyridostigmin, aminopyridinové deriváty
- předchozí chronické podávání kortikosteroidů, fenytoinu nebo karbamazepinu
- noradrenalin, azathioprin (pouze přechodný a omezený účinek), theofylin, chlorid vápenatý, chlorid draselný
- inhibitory proteáz (gabexat, ulinastatin).

Proměnlivý účinek:

Podání jiných non-depolarizujících neuromuskulárních blokátorů v kombinaci s rokuronium bromidem může způsobit oslabení nebo zesílení neuromuskulárního bloku, v závislosti na způsobu podání a použitým neuromuskulárním blokátorem.

Suxamethonium podané po užití rokuronium-bromidu může neuromuskulárně blokující účinek rokuronium-bromidu zesílit nebo oslabit.

Účinek rokuronium-bromidu na ostatní léky:

Kombinované použití s lidokainem může vést k rychlejšímu nástupu účinku lidokainu.

Rekurarizace byla hlášena po pooperačním podávání: aminoglykosidů, linkosamidů, polypeptidových

a acylamino-penicilinových antibiotik, chinidinu, chininu a solí magnézia (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Nebyly provedeny žádné konvenční studie interakcí. Výše uvedené interakce, které se týkají dospělých, a příslušná zvláštní upozornění a opatření pro použití (viz bod 4.4) se mají brát v úvahu i u pediatrických pacientů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Pro rokuronium-bromid nejsou dostupné klinické údaje pro užívání během těhotenství. Studie na zvířatech neprokázaly přímý nebo nepřímý škodlivý vliv na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porodní nebo postnatální vývoj. Při předepsání rokuronium-bromidu těhotným ženám je nutná zvýšená opatrnost.

Císařský řez

U pacientek podstupujících císařský řez může být rokuronium-bromid použit pro rychlou indukci anestezie za předpokladu, že nejsou očekávány žádné problémy s intubací, že je podána dostatečná dávka anestetika, nebo po intubaci usnadněné suxametonem. U žen rodících císařským řezem byla bezpečnost rokuronium-bromidu prokázána při podávání 0,6 mg/kg. Rokuronium-bromid neovlivňuje Apgar skóre, svalový tonus plodu, ani kardiorepirační adaptaci. Odběry pupečnickové krve ukazují, že dochází pouze k omezenému placentárnímu transferu rokuronium-bromidu, který však nevede k pozorovatelným klinicky nežádoucím účinkům u novorozence.

Upozornění 1: Podání dávky 1,0 mg/kg se ověřovalo v případech rychlé indukce anestezie, ne však u pacientek podstupujících císařský řez. Proto se doporučuje pro tuto skupinu pacientek pouze dávka 0,6 mg/kg.

Upozornění 2: Zrušení neuromuskulární blokády navozené periferními myorelaxancii může být inhibováno anebo nedostatečné u pacientek, které dostávaly soli magnézia v důsledku těhotenské gestózy, neboť soli magnézia posilují nervosvalovou blokádu. U těchto pacientek má proto dávkování rokuronium-bromidu být sníženo a titrováno podle ovlivnění záškubů.

Kojení

Není známo, zda je rokuronium-bromid vylučován do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly nesignifikantní hladiny rokuronium-bromidu v mateřském mléce. Rokuronium-bromid má proto být podáván kojícím ženám pouze tehdy, jestliže ošetřující lékař rozhodne, že prospěch převažuje nad možným rizikem. Po podání jednorázové dávky se doporučuje zdržet se dalšího kojení po dobu pěti eliminačních poločasů rokuronium-bromidu, tj. přibližně 6 hodin.

Fertilita

K dispozici nejsou žádné údaje o vlivu rokuronium-bromidu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Rokuronium-bromid má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nedoporučuje se obsluha potenciálně nebezpečných strojů nebo řízení automobilu během prvních 24 hodin po plném zotavení neuromuskulární blokády způsobené rokuronium-bromidem.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastější nežádoucí účinek je bolest a/nebo reakce kolem místa vpichu, změny vitálních funkcí a prolongovaný neuromuskulární blok. Nejčastěji hlášené závažné nežádoucí účinky během postmarketingového sledování jsou anafylaktické a anafylaktoidní reakce a s tím spojené příznaky. Viz také vysvětlení v tabulce níže.

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Preferevané termíny ¹		
	Méně časté/vzácné ² ($< 1/100$, $> 1/10\,000$)	Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému		Přecitlivěnost Anafylaktická reakce Anafylaktoidní reakce Anafylaktický šok Anafylaktoidní šok	
Poruchy nervového systému		Chabá paralýza	
Srdeční poruchy	Tachykardie		
Cévní poruchy	Hypotenze	Oběhový kolaps a šok Zrudnutí	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Bronchospasmus	Apnoe Respirační selhání
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Angioneurotický edém Kopřivka Vyrážka Erytematozní vyrážka	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Svalová slabost ³ Steroidní myopatie ³	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Léková neúčinnost Snížený účinek /terapeutická odpověď Zvýšený účinek /terapeutická odpověď Bolest v místě vpichu injekce Reakce v místě vpichu injekce		
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Prodloužený neuromuskulární blok Opožděné probouzení z anestezie	Komplikace zajištění dýchacích cest při anestezii	

¹ Frekvence je odvozena z hlášení po uvedení na trh a údajů z běžné literatury.

² Údaje ze sledování po uvedení na trh nemohou poskytnout zcela přesné údaje o výskytu. Z těchto důvodů udávaná četnost byla rozdělena raději do 2 kategorií než do 5.

³ po dlouhodobém podávání na JIP

Doplňující informace o nežádoucích účincích:

Anafylaktické reakce

Po podání periferních myorelaxancií, včetně rokuronium-bromidu, byly popsány těžké anafylaktické reakce, i když jen velmi vzácně.

Anafylaktické/anafylaktoidní reakce jsou: bronchospasmus, kardiovaskulární změny (např. hypotenze, tachykardie, oběhový kolaps - šok) a změny na kůži (např. angioedém, kopřivka). Tyto reakce byly v některých případech fatální. Vzhledem k možné závažnosti těchto reakcí je třeba s jejich vznikem vždy počítat a provést nezbytná opatření.

Lokální reakce v místě vpichu

Během rychlého úvodu do anestezie byla zaznamenána bolestivost injekce, zvláště u pacientů, kteří ještě zcela nepozbyli vědomí, a převážně při použití propofolu jako indukčního agens. V klinických studiích bolestivá injekce byla zaznamenána u 16 % pacientů, kteří podstoupili rychlý úvod do anestezie propofolem a méně než u 0,5 % pacientů, u kterých byl rychlý úvod do anestezie indukován fentanylem a thiopentalem.

Zvýšení hladiny histaminu

Jelikož je o neuromuskulárních blokátorech známo, že jsou schopné vyvolat uvolňování histaminu jak lokálně v místě aplikace, tak systémově, je nutné při podávání těchto léků vzít v úvahu možnost vzniku svědění a erytematózní reakce v místě vpichu a/nebo generalizovaných histaminoidních (anafylaktoidních) reakcí, jako je bronchospasmus a kardiovaskulární změny např. hypotenze a tachykardie. Velmi vzácně u pacientů při podávání rokuronium-bromidu byly hlášeny i vyrážka, exantém, kopřivka, bronchospasmus a hypotenze.

V klinických studiích bylo po rychlém podání 0,3-0,9 mg/kg tělesné hmotnosti v podobě injekčního bolusu následně pozorováno pouze lehké zvýšení průměrné hladiny histaminu.

Prodloužení neuromuskulárního bloku

Nejčastější nežádoucí reakcí na non-depolarizující blokátory jako třídu, představuje prodloužení farmakologického působení látky přesahující potřebný časový interval. Projevy mohou být různé, od slabosti kosterního svalstva, prohloubení a prodloužení paralýzy kosterních svalů až k respiračnímu selhání nebo apnoe.

Myopatie

Myopatie byla hlášena po použití různých neuromuskulárně blokujících přípravků na JIP v kombinaci s kortikosteroidy (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Meta-analýza 11 klinických studií u pediatrických pacientů (n = 704) s rokuronium bromidem (až 1 mg/kg) ukázala, že tachykardie byla identifikována jako nežádoucí reakce s frekvencí 1,4 %.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V případě předávkování a prodloužení neuromuskulárního bloku je nutné u pacienta pokračovat s podporou ventilace a v sedaci. V této situaci jsou dvě možnosti pro zrušení nervosvalové blokády: (1) U dospělých lze pro zrušení intenzivní (výrazné) a hluboké blokády použít sugammadex. Dávka

sugammadexu, kterou je třeba podat, závisí na stupni nervosvalové blokády. (2) Inhibitor acetylcholinesterázy (např. neostigmin, edrofonium, pyridostigmin) nebo sugammadex lze použít, jakmile začne blokáda spontánně odeznívat, a má se aplikovat v odpovídajících dávkách. Jestliže podání látky inhibující acetylcholinesterázu v procesu odstranění neuromuskulárního účinku rokuronium-bromidu selže, je nutné pokračovat v umělém dýchání do doby obnovení spontánního dýchání. Opakované dávky inhibitoru acetylcholinesterázy mohou být nebezpečné.

Ve studiích na zvířatech se těžké deprese kardiovaskulárních funkcí, v konečném výsledku vedoucí ke kardiálnímu kolapsu, neobjevily, dokud nebyla podána kumulativní dávka 750 x ED₉₀ (135 mg na kg tělesné hmotnosti).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: myorelaxancia, periferně působící látky, jiné kvartérní amoniové sloučeniny, ATC kód: M03AC09

Farmakodynamické účinky

Rokuronium-bromid je non-depolarizující neuromuskulární blokátor, působící přechodně, s rychlým nástupem, který má všechny charakteristické farmakologické (kurareformní) vlastnosti léčivých přípravků této třídy. Působí kompetitivně na nikotin-cholinové receptory na motorické destičce. Tato akce je antagonizována inhibitory acetylcholinesterázy, jako je neostigmin, edrofonium a pyridostigmin. ED₉₀ (dávka, požadovaná k potlačení 90 % reakcí palce na stimulaci ulnárního nervu) během vyvážené anestezie je přibližně 0,3 mg na kg tělesné hmotnosti. ED₉₅ u kojenců je nižší než u dospělých a dětí (0,25, resp. 0,35 a 0,40 mg/kg).

Rutinní postup

Během 60 vteřin po intravenózním podání dávky 0,6 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti (2 x ED₉₀ při vyvážené anestezii) jsou adekvátní podmínky pro intubaci dosaženy téměř u všech pacientů. V 80 % jsou podmínky k intubaci u těchto pacientů považovány za výborné. Celková svalová paralýza, potřebná pro jakýkoli typ výkonu, je nastolena během 2 minut. Klinická délka (doba, dokud nedojde ke spontánní úpravě na 25 % kontrolních hodnot) je u této dávky 30-40 minut. Celková délka (doba, dokud není spontánně upravena kontrolní hodnota na 90 %) je 50 minut. Průměrná doba spontánní úpravy intenzity záškubů na 25 až 75 % (index zotavení) po injekčním bolusu dávky 0,6 mg rokuronium-bromidu je 14 minut. Při nižších dávkách 0,3-0,45 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti (1-1,5 x 2 x ED₉₀), je nástup účinku pomalejší a doba působení kratší (13-26 minut). S vyššími dávkami 2 mg/kg je klinické trvání účinku 110 minut. Po podání 0,45 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti jsou přijatelné podmínky pro intubaci dosaženy po 90 sekundách.

Urgentní intubace

Během rychlého úvodu do anestezie, jež je prováděna propofolem nebo fentanyl/thiopentalem, jsou adekvátní podmínky pro intubaci po podání dávky 1,0 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti dosaženy během 60 sekund u 93 % pacientů, respektive u 96 %. Z těch je 70 % považováno za výborné. Klinická délka, v níž neuromuskulární blok může být bezpečně anulován, se u této dávky blíží 1 hodině. Po podání dávky rokuronium-bromidu 0,6 mg na kg tělesné hmotnosti, adekvátních podmínek k intubaci je dosaženo během 60 sekund u 81 % pacientů respektive u 75 % pacientů, u nichž bylo použito rychlého úvodu do anestezie propofolem nebo fentanyl/thiopentalem. Dávky vyšší než 1,0 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti zjevně nezlepšují podmínky k intubaci; délka účinku však je prodloužena. Dávky vyšší než 4 x ED₉₀ nebyly zkoumány.

Intenzivní péče

Použití rokuronium-bromidu na jednotce intenzivní péče bylo sledováno ve dvou otevřených klinických studiích. Celkem 95 dospělým pacientům byl podán, jako počáteční dávka, 0,6 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti a následně, jakmile se intenzita odpovědi vrátila na 10 % kontrolní hodnoty

nebo se znovu objevily 1-2 reakce na (TOF), bylo pokračováno kontinuální infuzí 0,2 – 0,5 mg/kg v průběhu 1 hodiny. Dávky byly titrovány individuálně. V následujících hodinách byly dávky snižovány dle pravidelného monitorování TOF stimulace. Bylo sledováno podávání v časovém období až 7 dnů.

Bylo dosaženo adekvátní neuromuskulární blokády, ale mezi pacienty byla pozorována vysoká variabilita v hodinové rychlosti infuze a v prodloužené době zotavování z neuromuskulární blokády.

Doba k zotavení poměru (TOF) na 0,7 nekoreluje signifikantně s celkovým trváním infuze rokuronium-bromidu. Po kontinuální infuzi trvající 20 hodin nebo více se medián (rozmezí) doby mezi návratem T₂ na sérii 4 stimulací a zotavením se na poměr 0,7 se pohybuje mezi 0,8 a 12,5 hodin u pacientů bez multiorgánového selhání a 1,2-25,5 hodin u pacientů s multiorgánovým selháním.

Pediatrická populace

Průměrná doba nástupu účinku u kojenců, batolat a dětí při intubační dávce 0,6 mg/kg je mírně kratší než u dospělých. Porovnání v rámci pediatrických věkových skupin ukázalo, že průměrná doba nástupu účinku u novorozenců a dospívajících (1 minuta) je mírně delší než u kojenců, batolat a dětí (0,4; 0,6 a 0,8 minut v jednotlivých případech).

Trvání relaxace a doba zotavení je u dětí ve srovnání s kojenci a dospělými kratší. Porovnání v rámci pediatrických věkových skupin ukázalo, že průměrná doba do opakovaného výskytu T₃ se prodloužila u novorozenců a kojenců (56,7 a 60,7 minuty v prvním a druhém případě) při porovnání s batolaty, dětmi a dospívajícími (45,3; 37,6 a 42,9 minut v jednotlivých případech).

Průměrná (SD) doba do nástupu účinku a klinické trvání po počáteční intubační dávce 0,6 mg/kg rokuronium-bromidu během anestezie sevofluranem/oxidem dusným a isofluranem/oxidem dusným (udržovací) u skupiny pediatrických pacientů (PP)*

	Doba do maximálního blokování ** (min)	Doba opakovaného objevení se T ₃ ** (min)
Novorozenci (0-27 dnů) n=10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
Kojenci (28 dnů-2 měsíce) n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52) n=11
Batolata (3-23 měsíců) n=30	0,59 (0,27) n=28	45,46 (12,94) n=27
Děti (2-11 let) n=34	0,84 (0,29) n=34	37,58 (11,82)
Dospívající (12-17 let) n=31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n=30

* Dávka rokuronium-bromidu podaná během 5 sekund.

** Počítáno od konce podání intubační dávky rokuronium-bromidu.

Geriatrickí pacienti a pacienti s onemocněním jater a/nebo žlučových cest a/nebo selháním ledvin

Při anestezii enfluranem a isofluranem může být trvání účinku udržovacích dávek 0,15 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti někdy u geriatrických pacientů a pacientů s hepatálním nebo renálním onemocněním delší (asi 20 minut), než při intravenózní anestezii u pacientů bez poškození funkcí vylučovacích orgánů (asi 13 minut). Nebyla pozorována žádná kumulace účinku (progresivní navýšení délky působení) při dodržování doporučených udržovacích dávek.

Kardiochirurgie

U pacientů podstupujících kardiochirurgický zákrok je nejčastější kardiovaskulární změnou během nástupu maximální blokády, po podání dávky 0,6-0,9 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti, lehké a klinicky nevýznamné zvýšení srdeční akce až o 9 % a zvýšení středního arteriálního tlaku až o 16 % oproti kontrolním hodnotám.

Antagonisté

Podání inhibitorů acetylcholinesterázy jako jsou neostigmin, pyridostigmin nebo edrofonium působí

na účinek rokuronium-bromidu antagonisticky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce a eliminace

Po intravenózním podání rokuronium-bromidu v podobě jednorázového bolusu je časový průběh plazmatické koncentrace exponenciální, ve 3 fázích. U normálních dospělých, průměrný (95 % CI) eliminační poločas je 73 (66-80) minut, distribuční objem (zjistitelný) za podmínek rovnovážného stavu je 203 (193-214) ml/kg a plazmatická clearance je 3,7 (3,5-3,9) ml/kg/min.

Plazmatická clearance je u geriatrických pacientů a u pacientů s renální dysfunkcí, ve srovnání s mladšími pacienty s normální renální funkcí, lehce snížena. U pacientů s onemocněním jater je průměrný eliminační poločas prodloužen o 30 minut a průměrná plazmatická clearance snížena na 1 ml/kg/min. (Viz také bod 4.2).

Je-li podán v kontinuální infuzi k usnadnění mechanické ventilace po dobu 20 hodin nebo delší, jsou průměrný eliminační poločas a průměrný (nalezený) distribuční objem v ustáleném stavu zvýšeny. V kontrolovaných studiích byla nalezena mezi pacienty vysoká variabilita, v závislosti na povaze a rozsahu (vícečetného) orgánového selhání a individuálních charakteristikách pacienta. U pacientů s multiorgánovým selháním byl zjištěn průměrný ($\pm$ SD) eliminační poločas 21,5 ($\pm$ 3,3) hodiny, distribuční objem (prokazatelný) v ustáleném stavu 1,5 ($\pm$ 0,8) l/kg a plazmatická clearance 2,1 ($\pm$ 0,8) ml/kg/min.

Rokuronium-bromid je vylučován v moči a žluči. Vylučování močí dosahuje během 12-24 hodin 40 %. Po injekci radioizotopu rokuronium-bromidu, je po 9 dnech v moči průměrně 47 % a ve stolici 43 % označené látky. Přibližně 50 % znovu nabude podoby rokuronium-bromidu.

Biotransformace

V plazmě nebyly detekovány žádné metabolity.

Pediatrická populace

Farmakokinetika (PK) rokuronium-bromidu u pediatrických pacientů (n=146) s věkovým rozmezím od 0 do 17 let byla hodnocena pomocí populační analýzy sdružených farmakokinetických datových množin ze dvou klinických studií anestezie prováděné sevofluranem (indukce) a isofluranem/oxidem dusným (udržování). Ukázalo se, že všechny farmakokinetické parametry byly lineárně přímo úměrné k tělesné hmotnosti, což ilustrovala i podobná clearance (CL; l/kg/h). Distribuční objem (l/kg) a poločas eliminace (h) klesají s věkem (roky). Farmakokinetické parametry typických pediatrických pacientů v každé věkové skupině jsou shrnuty níže:

Odhadované PK parametry rokuronium-bromidu u typických pediatrických pacientů během použití oxidu dusného (indukce) a isofluranu/oxidu dusného (udržovací anestezie).

PK parametry	Věková skupina pacientů				
	Donošení novorozenci (0 - 27 dnů)	Kojenci (28 dnů až 3 měsíce)	Batolata (4 - 23 měsíců)	Děti (2 —11 let)	Dospívající (12 - 17 let)
CL (l/kg/h)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Distribuční 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 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní

riziko pro člověka.

Studie kancerogenního potenciálu rokuronium-bromidu nebyly prováděny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Voda pro injekci

Kyselina octová 99 % (k úpravě pH)

Chlorid sodný

Trihydrát natrium-acetátu

6.2 Inkompatibility

Fyzikální inkompatibilita rokuronium-bromidu byla prokázána po jeho přidání k roztokům obsahujícím následující léčivé látky: amphotericin, amoxicilin, azathioprin, cefazolin, cloxacilin, dexamethason, diazepam, enoximon, erythromycin, famotidin, furosemid, natrium-hydrokortison-sukcinát, inzulin, intralipid, methohexital, methylprednisolon, natrium-prednisolon-sukcinát, thiopental, trimethoprim a vancomycin.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky kromě těch, které jsou uvedeny v bodu 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená ampulka/injekční lahvička: 3 roky

Otevřená ampulka/injekční lahvička: Přípravek musí být spotřebován okamžitě po otevření.

Po zředění:

Chemická a fyzikální stabilita 5,0 mg/ml a 0,1 mg/ml roztoku (zředěného infuzními roztoky chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) a glukosy 50 mg/ml (5%)) před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při pokojové teplotě a denním světle ve skle, PE a PVC.

Z mikrobiologického hlediska má být roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Uchovávání mimo chladničku:

Rocuronium bromide Hameln může být také uložen mimo chladničku při teplotě do 30 °C po dobu maximálně 12 týdnů, po nichž by měl být zlikvidován. Přípravek by neměl být umístěn zpět do chladničky, pokud byl uložen mimo chladničku. Doba uchovávání nesmí překročit dobu použitelnosti. Podmínky uchovávání po naředění přípravku, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvá skleněná ampulka (třídy I) s obsahem 5 ml.

Bezbarvé skleněné injekční lahvičky (třídy I) s chlorobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem. Obsah injekčních lahviček: 2,5 ml, 5 ml nebo 10 ml.

Velikost balení:

Balení po 10 injekčních lahvičkách, každá obsahuje 2,5 ml.

Balení po 5, 10 a 12 ampulek/ injekčních lahvičkách, každá obsahuje 5 ml.

Balení po 5, 10 a 12 injekčních lahvičkách, každá obsahuje 10 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý přípravek musí být zlikvidován.

Roztok musí být před podáním vizuálně zkontrolován. Podat lze pouze čirý roztok, prakticky bez přítomnosti částic.

Rocuronium bromide Hameln je kompatibilní s: infuzními roztoky chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) a glukosy 50 mg/ml (5%).

Je-li rocuronium bromid podáván stejnou infuzní soupravou s ostatními léčivými přípravky, je důležité mezi podáním rocuronium-bromidu a léčivých přípravků, u kterých byla prokázána inkompatibilita s rocuronium-bromidem nebo u kterých kompatibilita nebyla stanovena, infuzní soupravu patřičně propláchnout (např. infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

hameln pharma plus gmbh
Langes Feld 13
31789 Hameln
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

63/898/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 12. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 11. 2018