

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rokuronium bromid Accord 10 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 10 mg rokuronium-bromidu.

Jedna 5ml předplněná injekční stříkačka obsahuje 50 mg rokuronium-bromidu.

Jedna 10 ml předplněná injekční stříkačka obsahuje 100 mg rokuronium-bromidu.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 ml (10 mg), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (injekční roztok).

Čirý, bezbarvý až světle hnědožlutý roztok bez cizích viditelných částic.

pH roztoku je 3,8 až 4,2.

Osmolalita je 260 mosmol/kg až 320 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rokuronium bromid Accord je indikován pro použití u dospělých a dětí ve věku od 2 let jako doplněk k celkové anestezii k usnadnění tracheální intubace během rutinní indukce anestezie a k zajištění celkové svalové relaxace během chirurgických zákroků.

U dospělých je Rokuronium bromid Accord používán také k usnadnění tracheální intubace během rychlé indukce anestezie a ke krátkodobému použití jako doplněk na jednotce intenzivní péče (např. k usnadnění tracheální intubace).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Stejně jako ostatní neuromuskulární blokátory musí přípravek Rokuronium bromid Accord podávat nebo na podání dohlížet pouze zkušený lékař obeznámený s účinkem a používáním těchto látek.

Stejně jako u ostatních neuromuskulárních blokátorů, musí být dávka přípravku Rokuronium bromid Accord stanovena individuálně pro každého pacienta. Při stanovení dávky je třeba vzít v úvahu použitou metodu anestezie a předpokládanou délku operace, způsob sedace a předpokládanou délku

trvání umělé ventilace, možnou interakci s jinými současně podávanými léčivými přípravky a stav pacienta.

Pro vyhodnocení neuromuskulární blokády a obnovení svalové funkce se doporučuje použití vhodné techniky neuromuskulárního monitorování.

Inhalační anestetika zesilují neuromuskulární blokádu vyvolanou přípravkem Rokuronium bromid Accord. Tento zesilující účinek se stává klinicky významným až v průběhu anestezie, když inhalační anestetika dosáhnou tkáňových koncentrací potřebných pro interakci. V důsledku toho by během zákroků trvajících déle než 1 hodinu vedených v inhalační anestezii měly být podávány nižší udržovací dávky přípravku Rokuronium bromid Accord v delších intervalech (viz bod 4.5).

U dospělých pacientů může následující doporučení pro dávkování sloužit jako obecný návod dávkování pro tracheální intubaci a svalovou relaxaci při krátkodobých až dlouhodobých chirurgických zákrocích a pro krátkodobé použití na jednotce intenzivní péče.

Chirurgické zákroky

Tracheální intubace:

Dospělí

Standardní dávka při intubaci během rutinní indukce anestezie je 0,6 mg rokuronium-bromidu na 1 kg tělesné hmotnosti, po které jsou dosaženy odpovídající podmínky pro intubaci během 60 sekund téměř u všech pacientů. Pro usnadnění tracheální intubace při rychlé indukci anestezie se doporučuje dávka 1,0 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti, po které je většina pacientů uvedena do stavu vhodného pro intubaci do 60 sekund. Pokud je k rychlé indukci anestezie použita dávka 0,6 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti, doporučuje se pacienta intubovat až po 90 sekundách po podání rokuronium-bromidu.

Pediatrická populace

U dětí (≥ 2 roky) s hmotností nad 10 kg je doporučená podobná intubační dávka během rutinní anestezie jako u dospělých.

Rokuronium bromid Accord nemá být podáván dětem mladším 2 let, protože dílčí dělení předplněných injekčních stříkaček neumožňuje přesné podání přípravku u této populace. K dispozici jsou dvě injekční stříkačky s různými stupnicemi (viz bod 6.5). Pro použití jsou však dostupné i jiné přípravky obsahující rokuronium.

Zkušenosti s rokuronium-bromidem během rychlé indukce u pediatrických pacientů jsou omezené. Rokuronium-bromid se proto nedoporučuje k usnadnění podmínek tracheální intubace během rychlé indukce u pediatrických pacientů.

Starší pacienti a pacienti s onemocněním jater a/nebo žlučových cest a/nebo selháním ledvin:

U starších pacientů a u pacientů s onemocněním jater a/nebo žlučových cest a/nebo s renálním selháním je standardní dávka při intubaci během rutinní indukce anestezie 0,6 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti. U pacientů, u kterých se očekává prodloužené trvání účinku, je třeba pro rychlou indukci anestezie zvážit dávku 0,6 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti. Pokud se k rychlé indukci anestezie použije dávka 0,6 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti, doporučuje se pacienta intubovat až po 90 sekundách po podání rokuronium-bromidu.

Dávkování u těhotných pacientek:

Těhotenství: Reversibilita neuromuskulárního bloku vyvolaná neuromuskulárními blokátory může být opožděná nebo nedostatečná u pacientek, kterým jsou kvůli těhotenské toxémii podávány soli magnézia, protože soli magnézia prohlubují neuromuskulární blokádu. Proto má být u těchto pacientek dávka rokuronium-bromidu snížena a titrována podle odpovědi v podobě intenzity záškubů.

Císařský řez: Dávky 0,6 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti nemají žádný vliv na Apgar skóre, svalový tonus plodu nebo kardiorespirační adaptaci. Ve vzorcích pupečnickové krve bylo prokázáno, že pouze omezené množství rokuronium-bromidu prochází placentou, což nevede ke klinickým nežádoucím účinkům u novorozence (viz bod 4.6).

Dávky 1 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti byly zkoumány během rychlé indukce anestezie, ale ne u pacientek podstupujících císařský řez.

Vyšší dávky

Pokud je důvod zvolit vyšší dávku: pacientům byly podávány počáteční dávky rokuronium-bromidu až do 2 mg/kg, aniž by byly pozorovány jakékoli nežádoucí kardiovaskulární účinky. Použití vyšší dávky zkracuje dobu nástupu účinku a prodlužuje trvání účinku (viz bod 5.1).

Udržovací dávky

Dospělí

Doporučená udržovací dávka je 0,15 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti; v případě dlouhotrvající inhalační anestezie má být dávka snížena na 0,075 - 0,1 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti. Udržovací dávky je nejlépe podat ve chvíli, když intenzita záškubu odpovídá 25 % kontrolní hodnoty nebo jsou-li přítomny 2-3 odpovědi na sérii 4 stimulací (Train-of-four stimulation (TOF)).

Pediatrická populace

U dětí (≥ 12 let) s hmotností nad 35 kg je doporučená intubační dávka během rutinní anestezie a udržovací dávka podobná jako u dospělých.

Udržovací dávka není vhodná pro děti do 12 let, protože dílčí dělení předplněných injekčních stříkaček neumožňuje přesné podání přípravku u této populace. K dispozici jsou dvě injekční stříkačky s různými stupnicemi (viz bod 6.5). V této populaci jsou však pro udržovací dávkování dostupné jiné přípravky obsahující rokuronium.

Starší pacienti a pacienti s onemocněním jater a/nebo žlučových cest a/nebo selháním ledvin:

Bez ohledu na použitou techniku anestezie je u těchto pacientů doporučená udržovací dávka 0,075 - 0,1 mg/kg rokuronium-bromidu.

Pacienti s nadváhou a obézní pacienti:

Při použití u pacientů s nadváhou a obezitou (definovaných jako osoby s tělesnou hmotností přesahující ideální hodnotu o 30 % a více) mají být dávky sníženy vzhledem k ideální tělesné hmotnosti.

Krátkodobé používání na jednotce intenzivní péče

Tracheální intubace

Při tracheální intubaci mají být použity stejné dávky jako pro chirurgické zákroky.

Zvláštní populace

Vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti se Rokuronium bromid Accord nedoporučuje k usnadnění mechanické ventilace v intenzivní péči u pediatrických a starších pacientů.

Způsob podání

Rokuronium bromid Accord se podává intravenózně jako injekční bolus (viz bod 6.6).

Uživatel by si měl být vědom různých dílčích dělení na dvou dostupných předplněných injekčních stříkačkách (stupnice po 0,1 ml u 5ml injekční stříkačky a stupnice po 0,2 ml u 10ml injekční stříkačky).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na rokuronium nebo bromidové ionty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Jelikož rokuronium-bromid vyvolává paralýzu dýchacích svalů, musí být u pacientů, kterým je tato léčivá látka podána, zajištěna mechanická ventilace až do obnovení spontánní respirace. Stejně jako u všech svalových relaxancií má být předem posouzeno, zda lze očekávat potíže s intubací, zejména při použití k rychlé indukci anestezie. V případě potíží s intubací vedoucích ke klinické potřebě okamžitého zrušení neuromuskulární blokády vyvolané rokuroniem, je třeba zvážit použití sugammadexu.

Zbytková kurarizace

Stejně jako u jiných neuromuskulárních blokátorů byla při použití rokuronium-bromidu hlášena reziduální kurarizace. Aby se předešlo komplikacím vyplývajícím z reziduální kurarizace, doporučuje se extubovat až poté, co se pacient dostatečně zotaví z neuromuskulárního bloku. Starší pacienti (65 let nebo starší) mohou mít zvýšené riziko reziduálního neuromuskulárního bloku. Je třeba vzít v úvahu i další faktory, které by mohly způsobit reziduální kurarizaci v pooperační fázi po extubaci (jako jsou lékové interakce nebo stav pacienta). Pokud se sugammadex nebo jiný antagonist (např. inhibitor acetylcholinesterázy) běžně neaplikuje, je třeba zvážit jejich použití, zejména v případech, kde je vyšší pravděpodobnost výskytu reziduální kurarizace (viz body 4.9 a 5.1).

Anafylaxe

Po podání neuromuskulárních blokátorů se mohou objevit anafylaktické reakce (viz bod 4.8). Vždy musí být přijata preventivní opatření k léčbě takových reakcí. Zvláštní pozornost je vyžadována zejména u případů s předešlou anafylaktickou reakcí po podání neuromuskulárních blokátorů, jelikož byla u látek způsobujících neuromuskulární blokádu hlášena zkřížená alergická reaktivita. Protože je známo, že nervosvalové blokátory mohou způsobit uvolňování histaminu, a to jak lokálně v místě injekce, tak systémově, je při podávání těchto léčivých přípravků vždy potřebné vzít v úvahu možný výskyt pruritu a erytému v místě podání injekce a/nebo systémové histaminoidní (anafylaktoidní) reakce. V klinických studiích bylo po rychlém podání rokuronium-bromidu v bolusové dávce 0,3 – 0,9 mg na kg tělesné hmotnosti pozorováno pouze mírné zvýšení průměrných plazmatických hladin histaminu.

Použití se suxamethoniem

Pokud se suxamethonium používá k intubaci, nedoporučuje se rokuronium-bromid podávat, dokud se pacient nezotaví z nervosvalové blokády způsobené suxamethoniem (viz bod 4.5).

Maligní hypertermie

Vzhledem k tomu, že se rokuronium-bromid vždy používá společně s jinými léčivými přípravky, a kvůli riziku maligní hypertermie během anestezie, a to i při absenci známých spouštěcích faktorů, si před zahájením anestezie mají lékaři být vědomi časných příznaků, potvrzující diagnózy a léčby maligní hypertermie.

Studie na zvířatech ukazují, že rokuronium-bromid není spouštěcím faktorem maligní hypertermie. Během postmarketingového sledování byly pozorovány vzácné případy maligní hypertermie s rokuronium-bromidem; příčinná souvislost však prokázána nebyla.

Hypertenzní krize u pacientů s feochromocytomem

Postmarketingová data identifikovala případy hypertenzní krize časově spojené s podáním rokuronium-bromidu pacientům s diagnostikovaným nebo latentním feochromocytomem. Proto u těchto pacientů má být rokuronium-bromid používáno s opatrností.

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

Onemocnění jater a/nebo žlučových cest a selhání ledvin

Protože je rokuronium vylučováno močí a žlučí, je třeba jej používat s opatrností u pacientů s klinicky závažnými onemocněními jater a/nebo žlučových cest a/nebo selháním ledvin. U těchto skupin pacientů bylo při dávkách 0,6 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti pozorováno prodloužení účinku (viz bod 4.2).

Prodloužená doba cirkulace

Stavy spojené s prodloužením doby oběhu, jako např. kardiovaskulární onemocnění, vyšší věk a edematózní stavy vedoucí ke zvýšení distribučního objemu, mohou způsobovat zpomalení nástupu účinku. Doba trvání účinku může být rovněž prodloužena kvůli snížení plazmatické clearance.

Neuromuskulární choroby

Stejně jako ostatní neuromuskulární blokátory má být rokuronium-bromid používán s extrémní opatrností u pacientů s neuromuskulárním poruchou (myasthenia gravis), svalovými poruchami (myopatie) nebo s motorickými následky (paréza, plegie) v odstupu od akutního úrazu (trauma míchy, poliomyelitida, dlouhodobá imobilizace), protože v těchto případech může být reakce na neuromuskulární blokátory značně změněna. Rozsah a povaha této změny se mohou značně lišit. U pacientů s myastenii gravis, myastenickým (Eaton-Lambertovým) syndromem nebo myopatiemi mohou mít nízké dávky rokuronium-bromidu výrazné účinky. U pacientů s motorickými následky dochází ke snížení citlivosti rokuronium-bromidu (zvýšené dávky). Za těchto podmínek má být rokuronium-bromid titrován podle odpovědi.

Hypotermie

U chirurgických zákroků prováděných v hypotermii je neuromuskulárně-blokující účinek rokuronium-bromidu zvýšen a doba účinku prodloužena.

Obezita

Stejně jako ostatní neuromuskulární blokátory může i rokuronium-bromid u obézních pacientů vykazovat prodlouženou dobu účinku a oddálení spontánního obnovení funkcí, pokud je velikost podávané dávky vypočítána podle aktuální tělesné hmotnosti.

U pacientů s nadváhou nebo u obézních pacientů (nadváha větší než 30 % nebo více ve srovnání s ideální hmotností) mají být dávky sníženy na základě teoretické hmotnosti.

Popáleniny

Je známo, že u pacientů s popáleninami dochází k rozvoji rezistence na nedepolarizující myorelaxancia. Doporučuje se titrovat dávku podle účinku.

Stavy, které mohou zesílit účinek rokuronium-bromidu

Hypokalemie (např. po těžkém zvracení, průjmu anebo diuretické léčbě), hypermagnezemie, hypokalcemie (po masivních transfuzích), hypoproteinemie, dehydratace, acidóza, hyperkapnie a kachexie.

Tam, kde je to možné, je proto třeba korigovat těžké poruchy rovnováhy elektrolytů, změněné pH krve a dehydrataci před podáním rokuronium-bromidu.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 ml (10 mg), 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 ovlivnění intenzity a/nebo doby trvání účinku nedepolarizujících neuromuskulárních blokátorů.

Zesilující účinek:

- Halogenovaná volatilní anestetika zesilují neuromuskulární blok rokuronium-bromidu. Účinek nastupuje pouze při podávání udržovacích dávek (viz bod 4.2). Reverze bloku inhibitory acetylcholinesterázy může být také inhibována.
- Po intubaci se suxamethoniem (viz bod 4.4).

Jiné léčivé přípravky:

- Antibiotika: aminoglykosidy a polypeptidová antibiotika, linkosamidy a acylamino-penicilinová antibiotika.
- Diuretika, chinidin a jeho isomer chinin, soli hořčiku, blokátory kalciových kanálů, soli lithia a lokální anestetika (i.v. lidokain, epidurální bupivakain) a akutní podávání fenytoinu nebo betablokátorů.

Při pooperačním podávání následujících léčiv byla hlášena rekurarizace: aminoglykosidy, linkosamidy, polypeptidová a acylamino-penicilinová antibiotika, chinidin, chinin a soli hořčiku (viz bod 4.4).

Zeslabující účinek:

- Předchozí chronické podávání kortikosteroidů, fenytoinu nebo karbamazepinu.
- Inhibitory proteáz (gabexát, ulinastatin).
- Chlorid vápenatý, chlorid draselný.

Variabilní účinek:

- Podání jiných nedepolarizujících neuromuskulárních blokátorů v kombinaci s rokuronium-bromidem může způsobit oslabení nebo zesílení neuromuskulárního bloku v závislosti na pořadí podání a použitém neuromuskulárním blokátoru.
- Suxamethonium podané po rokuronium-bromidu může neuromuskulárně blokující účinek rokuronium-bromidu zesílit nebo zeslabit.

Účinek rokuronium-bromidu na jiné léčivé přípravky:

- Rokuronium-bromid v kombinaci s lidokainem může vést k rychlejšímu nástupu účinku lidokainu.

Pediatrická populace:

Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí. U pediatrických pacientů je zapotřebí vzít v úvahu výše uvedené interakce týkající se dospělých a příslušná zvláštní upozornění a opatření pro použití (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

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

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o podávání rokuronium-bromidu během těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj.

Při používání rokuronium-bromidu u těhotných žen je třeba postupovat opatrně.

Císařský řez

U pacientek podstupujících císařský řez lze rokuronium-bromid použít jako součást techniky rychlé sekvenční indukce za předpokladu, že se nepředpokládají žádné problémy s intubací a je podána dostatečná dávka anestetika, nebo po intubaci usnadněné suxamethoniem. U žen rodících císařským řezem byla bezpečnost rokuronium-bromidu prokázána při podávání dávky 0,6 mg/kg. Rokuronium-bromid neovlivňuje Apgar skóre, svalový tonus plodu, ani kardiopulsační adaptaci. Odběry pupěčnickové krve ukazují, že dochází pouze k omezenému placentárnímu transferu rokuronium-bromidu, který však nevede k pozorovatelným klinicky nežádoucím účinkům u novorozence.

Poznámka 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.

Poznámka 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 by proto dávkování rokuronium-bromid mělo být sníženo a dávka má být titrována podle odpovědi v podobě intenzity záškubů.

Kojení

Není známo, zda je rokuronium-bromid vylučován do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly nevýznamné hladiny rokuronium-bromidu v mateřském mléce.

Rokuroniumbromid má být kojícím ženám podáván pouze tehdy, jestliže ošetřující lékař rozhodne, že přínos převažuje nad možným rizikem. Po podání jednorázové dávky se doporučuje zdržet se dalšího kojení po dobu pěti eliminačních poločasů rokuronia, tj. přibližně na 6 hodin.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Protože je rokuronium-bromid je podáván při celkové anestezii, ambulantních pacientů se týkají obvyklá bezpečnostní opatření po celkové anestezii.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji se objevující nežádoucí účinky zahrnují bolest/reakci v místě vpichu, změny ve vitálních funkcích a prodloužený 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	MedDRA preferované termíny ^a		
	Méně časté/vzácné ^b (< 1/100 až ≥ 1/10 000)	Velmi vzácné ^b (< 1/10 000)	Není známo ^b (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému		Přecitlivěnost Anafylaktická reakce Anafylaktoidní reakce Anafylaktický šok Anafylaktoidní šok	
Poruchy nervového systému		Chabá paralýza	
Poruchy oka			Mydriáza ^c Fixované zornice ^c
Srdeční poruchy	Tachykardie		Kounisův syndrom
Cévní poruchy	Hypotenze	Oběhový kolaps a šok Zrudnutí	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Bronchospasmus	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Angioneurotický edém Kopřivka Vyrážka	

		Erytematózní vyrážka	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Svalová slabost ^d Steroidní myopatie ^d	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Léková neúčinnost Snižovaný účinek/ terapeutická odpověď Zvýšený účinek/ terapeutická odpověď Bolest v místě injekce Reakce v místě injekce	Edém obličeje	
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Prodloužený neuromuskulární blok Opožděné probouzení z anestezie	Komplikace zajištění dýchacích cest při anestezii	

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

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

^c V kontextu potenciálního zvýšení propustnosti nebo ohrožení integrity hematoencefalické bariéry (BBB).

^d Po dlouhodobém podávání na JIP.

Účinky třídy léčiv

Anafylaktická reakce

Ačkoli velmi vzácně, byly hlášeny závažné anafylaktické reakce po podání neuromuskulárních blokátorů, včetně rokuronium-bromidu. Anafylaktické/anafylaktoidní reakce zahrnují symptomy jako 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 (viz také bod 4.4).

Uvolňování histaminu a histaminoidní reakce

Jelikož je o neuromuskulárních blokátorech známé, 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 erytému v místě injekce a/nebo systémové histaminoidní (anafylaktoidní) reakce (viz také výše v části „Anafylaktické reakce“).

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

V postmarketingových zprávách byla pozorována hypersenzitivita jak u rokuronia, tak u komplexu rokuronium-sugammadex.

Prodloužení neuromuskulární blokády

Nejčastějším nežádoucím účinkem neuromuskulárních blokátorů jako třídy je prodloužení farmakologického účinku přesahující potřebný časový interval. Ten může kolísat od slabosti kosterního svalstva až po hlubokou a dlouhodobou paralýzu kosterního svalstva vedoucí k respiračnímu selhání nebo apnoe.

Lokální reakce v místě vpichu injekce

Při rychlém navození anestezie byla hlášena bolest při injekci, zvláště pokud pacient ještě zcela neztratil vědomí a zejména při použití propofolu jako úvodní medikace. V klinických studiích byla bolest při injekci zaznamenána u 16 % pacientů, kteří podstoupili rychlé navození anestezie s použitím propofolu a u méně než 0,5 % pacientů, kteří podstoupili rychlé navození anestezie s použitím fentanylu a thiopentalu.

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 účinek 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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky, případně na adresu Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10, e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz.

4.9 Předávkování

V případech předávkování a prodloužení neuromuskulárního bloku je u pacienta nutné pokračovat s podporou ventilace a se sedací. V této situaci jsou dvě možnosti zrušení neuromuskulárního bloku: (1) U dospělých lze pro zrušení intenzivního (výrazného) a hlubokého bloku použít sugammadex. Dávka sugammadexu, kterou je třeba podat, závisí na stupni neuromuskulárního bloku. (2) Inhibitor acetylcholinesterázy (např. neostigmin, edrofonium, pyridostigmin) nebo sugammadex lze použít, jakmile začne blok spontánně odeznívat, a má se aplikovat v odpovídajících dávkách. Toto podávání se řídí údaji získanými při instrumentálním monitorování kurarizace, zejména přítomností 4 jasných odpovědí na adduktor palce po stimulaci v režimu train-of-four (TOF). Jestliže podání inhibitoru acetylcholinesterázy v procesu odstranění neuromuskulárního účinku rokuronium-bromidu selže, je nutné pokračovat s ventilací do doby obnovení spontánního dýchání. Opakované podávání inhibitoru acetylcholinesterázy může být nebezpečné.

Ve studiích na zvířatech se těžká porucha kardiovaskulární funkce vedoucí nakonec až k srdečnímu selhání objevilo až po podání celkové dávky $750 \times ED_{90}$ (135 mg/kg těl. hm. rokuronium-bromidu).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Přípravek Rokuronium bromid Accord (rokuronium-bromid) je nedepolarizující nervosvalový blokátor s rychlým nástupem účinku. Má všechny charakteristické farmakologické vlastnosti léčivých přípravků této třídy (kurariformní). Mechanismus účinku spočívá v kompetici na nikotinových cholinových receptorech koncové ploténky motorického nervu. Tento účinek je antagonizován inhibitory acetylcholinesterázy, jako je neostigmin, edrofonium a pyridostigmin.

Farmakodynamické účinky

ED_{90} (dávka potřebná k vyvolání 90% snížení svalového záškubu palce po stimulaci ulnárního nervu) je při intravenózní anestezii přibližně 0,3 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti. U kojenců je ED_{95} nižší než u dospělých a dětí (0,25, resp. 0,35 a 0,40 mg/kg).

Doba klinického trvání účinku (doba do spontánního zotavení na 25 % úrovně kontrolních záškubů) při podání 0,6 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti je 30-40 minut. Celková doba trvání účinku (doba do spontánního zotavení na 90 % úrovně kontrolních záškubů) je 50 minut.

Střední doba spontánního obnovení svalového záškubu z 25 na 75 % kontrolní hodnoty po bolusové dávce 0,6 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti je 14 minut. Při podání nižších dávek 0,3-

0,45 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti (1-1,5 x ED₉₀) je nástup účinku pomalejší a jeho trvání kratší. S vyššími dávkami 2 mg/kg je klinické trvání účinku 110 minut.

Intubace během rutinní anestezie

Během 60 sekund po intravenózním podání dávky 0,6 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti (2 x ED₉₀ ve vyvážené anestezii) lze dosáhnout téměř u všech pacientů odpovídajících podmínek intubace, přičemž u 80 % těchto pacientů jsou podmínky intubace hodnoceny jako vynikající. Během 2 minut se vytvoří celková paralýza svalů, která je vhodná pro jakýkoli typ postupu. Po podání 0,45 mg/kg rokuronium-bromidu jsou podmínky pro intubaci přijatelné po 90 sekundách.

Rychlá indukce

Během rychlé indukce anestezie za použití propofolu nebo fentanyl/thiopentalu, se dostačující intubační podmínky objeví za 60 sekund u 93 % pacientů a u 96 % pacientů po dávce 1,0 mg/kg rokuronium-bromidu.

V rámci těchto skupin jsou podmínky intubace hodnoceny jako vynikající v 70 % případů.

Klinické trvání účinku se při této dávce blíží jedné hodině a poté je možné neuromuskulární blokádu bezpečně zrušit. 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 byla použita rychlá indukce anestezie propofolem nebo fentanyl/thiopentalem.

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, respektive 0,6 a 0,8 minut).

Trvání relaxace a doba zotavení je obvykle 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, respektive a 60,7 minuty) při porovnání s batolaty, dětmi a dospívajícími (45,3, respektive 37,6 a 42,9 minut).

Průměrná (SD) doba nástupu účinku a klinického trvání, která následovala po podání počáteční intubační dávky* 0,6 mg/kg rokuronium-bromidu během (udržovací) anestezie se sevofluranem/oxidem dusným a isofluranem/oxidem dusným (pediatrickí pacienti)

	Doba do maximální blokády ** (min)	Doba do objevení T₃ ** (min)
Novorozenci (0-27 dní) n=10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
Kojenci (28 dní-2 měsíce) n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52)
Batolata (3 měsíce-23 měsíců) n=28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n=27
Děti (2-11 let) n=34	0,84 (0,29)	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

Doba účinku udržovacích dávek 0,15 mg/kg rokuronium-bromidu může být poněkud delší při použití enfluranové a isofluranové anestezie u geriatrických pacientů a u pacientů s onemocněním jater a/nebo ledvin (přibližně 20 minut), než při intravenózní anestezii u pacientů bez poškození funkce vylučovacích

orgánů (přibližně 13 minut) (viz bod 4.2). Při opakovaném podávání udržovacích dávek v doporučené výši nebyla pozorována kumulace účinku (progressivní prodloužení trvání účinku).

Intenzivní péče

Po dlouhodobé kontinuální infuzi na jednotce intenzivní péče je doba obnovy TOF-ratio na hodnotu 0,7 závislá na hloubce blokády při ukončení infuze. Po kontinuální infuzi trvající 20 hodin anebo více je střední doba trvání (rozpětí) mezi návratem T₂ po sérii čtyř stimulací a obnovou TOF-ratio na hodnotu 0,7 u pacientů bez mnohočetného selhání orgánů přibližně 1,5 (1 - 5) hodiny, a u pacientů s mnohočetným orgánovým selháním 4 (1 - 25) hodiny.

Kardiovaskulární chirurgie

U pacientů podstupujících kardiovaskulární chirurgický zákrok jsou během nástupu maximální blokády po podání 0,6 - 0,9 mg/kg rokuronium-bromidu nejčastějšími kardiovaskulárními změnami lehké a klinicky nevýznamné zvýšení srdeční frekvence až o 9 % a vzestup středního arteriálního tlaku až o 16 % oproti kontrolním hodnotám.

Antagonismus myorelaxačního účinku

Účinek rokuronia lze antagonisticky potlačit sugammadexem nebo inhibitory acetylcholinesterázy (neostigmin, pyridostigmin nebo edrofonium).

Sugammadex je možné podat k běžnému zrušení (při 1 - 2 svalových záškubech do obnovy T₂) nebo okamžitému zrušení (3 minuty po podání rokuronium-bromidu). Inhibitory acetylcholinesterázy lze aplikovat při obnově T₂ nebo při prvních známkách klinického obnovení.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenózním podání jednorázové dávky rokuronium-bromidu probíhá časový průběh plazmatické koncentrace ve třech exponenciálních fázích. U dospělých je střední (95 % CI) poločas eliminace 73 (66 - 80) minut, (zdánlivý) distribuční objem v rovnovážném stavu je 203 (193 - 214) ml/kg, a plazmatická clearance dosahuje 3,7 (3,5 - 3,9) ml/kg/min.

Rokuronium se vylučuje do moči a žluči. Vylučování močí dosahuje během 12 - 24 hodin 40 %.

Po injekci radioaktivně označené dávky rokuronium-bromidu se radioaktivně označená látka během 9 dní vylučuje do moči průměrně ze 47 % a do stolice ze 43 %. Přibližně 50 % zůstává ve formě původní sloučeniny.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů (n = 146) ve věkovém rozmezí 0 až 17 let byla farmakokinetika rokuronium-bromidu hodnocena pomocí populační analýzy souborů farmakokinetických dat sloučených ze dvou klinických studií anestezie sevofluranem (indukční) a isofluranem/oxidem dusným (udržovací). U všech farmakokinetických parametrů se zjistilo, že jsou lineárně úměrné tělesné hmotnosti, což dokládá obdobná clearance (l/hod/kg). Distribuční objem (l/kg) a eliminační poločas (hod) se s věkem (roky) snižovaly. Farmakokinetické parametry typických pediatrických pacientů v každé věkové skupině jsou shrnuty níže:

Odhadované FK parametry (průměr [SD]) rokuronium-bromidu u typických pediatrických pacientů během anestezie se sevofluranem a oxidem dusným (uvodní) a isofluranem/oxidem dusným (udržovací anestezie)

FK parametry	Věková skupina pacienta				
	Donošení novorozenci (0-27 dní)	Kojenci (28 dní až 2 měsíce)	Batolata (3-23 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} β (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

Geriatrickí pacienti a pacienti s onemocněním jater a/nebo žlučových cest a/nebo se selháním ledvin
V kontrolovaných klinických studiích byla plazmatická clearance u geriatrických pacientů a u pacientů s ledvinovým selháním snížena, ve většině klinických studií však toto snížení nedosahovalo hladiny statistické významnosti. U pacientů s onemocněním jater byl průměrný eliminační poločas prodloužen o 30 minut a průměrná plazmatická clearance byla snížena o 1 ml/kg/min. (viz bod 4.2.).

Intenzivní péče

Po kontinuální infuzi pro usnadnění mechanické ventilace po dobu 20 hodin nebo déle se průměrný poločas eliminace prodloužil a průměrný (zdánlivý) distribuční objem v ustáleném stavu se zvýšil. V klinických studiích byla prokázána široká variabilita mezi pacienty v závislosti na povaze a rozsahu (mnohačetného) orgánového selhání a stavu pacienta. U pacientů s multiorgánovým selháním je průměrný (\pm SD) poločas eliminace 21,5 (\pm 3,3) hodiny, (zdánlivý) distribuční v ustáleném stavu je 1,5 (\pm 0,8) l/kg a plazmatická clearance je 2,1 (\pm 0,8) ml/kg/min.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití. Neexistuje odpovídající zvířecí model, který by napodobil obvykle velmi komplexní klinickou situaci u pacienta na JIP. Proto je bezpečnost přípravku Rokuronium bromid Accord při použití k usnadnění mechanické ventilace na jednotce intenzivní péče založena převážně na výsledcích získaných z klinických studií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Trihydrát natrium-acetátu
Ledová kyselina octová (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Rokuronium-bromid je fyzikálně nekompatibilní s roztoky následujících léčivých přípravků: amfotericin, amoxicilin, azathioprin, cefazolin, cloxacilin, dexamethason, diazepam, enoximon, erythromycin, famotidin, furosemid, natrium-hydrokortison-sukcinát, inzulin, methohexital, methylprednisolon, natrium-prednisolon-sukcinát, thiopental, trimethoprim a vancomycin.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční stříkačka

2 roky

Po otevření musí být léčivý přípravek okamžitě spotřebován.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Uchovávání mimo chladničku: Injekce rokuronium-bromidu lze také uchovávat mimo chladničku při teplotě do 30 °C maximálně po dobu 12 týdnů, po které má být zlikvidován. Pokud byl přípravek uchováván mimo chladničku, nemá se vracet zpět do chladničky. Doba uchovávání nesmí překročit dobu použitelnosti.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5 ml předplněná injekční stříkačka z čirého skla s ochranným krytem jehly, pístovou zátkou (šedá bromobutylová pryžová zátká) a pístem (polypropylen). Na válci stříkačky je stupnice po 0,1 ml.

10 ml předplněná injekční stříkačka z čirého skla s ochranným krytem jehly, pístovou zátkou (šedá bromobutylová pryžová zátká) a pístem (polypropylen). Na válci stříkačky je stupnice po 0,2 ml.

Velikost balení: jedna předplněná injekční stříkačka

Předplněná injekční stříkačka je dodávána bez jehly, zabalená ve vnější plastové krabičce (Twist box).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Předplněná injekční stříkačka je určena pouze pro jednoho pacienta.

Před podáním má být přípravek vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částice a nezměnil barvu. Má být použit pouze čirý bezbarvý až světle hnědožlutý roztok bez částic. Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zaznamenáte viditelné známky znehodnocení.

Předplněná injekční stříkačka není vhodná pro použití s dávkovači stříkaček. Předplněná injekční stříkačka je určena k přímému podání a není vhodná k ředění v infuzním vaku.

Všechny nepoužité léčivé přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Taśmowa 7
02-677 Varšava
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

63/232/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26.8.2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 2. 2026