

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rocuronium bromide Kalceks 10 mg/ml injekční/infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 10 mg rocuronium-bromidu.

Jedna injekční lahvička s 5 ml roztoku obsahuje 50 mg rocuronium-bromidu.

Pomocná látka se známým účinkem: 1 ml roztoku obsahuje 1,64 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý nebo nažloutlý roztok, bez viditelných částic.

pH roztoku: 3,8-4,2.

Osmolalita je přibližně 280 mosmol/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Rocuronium-bromid je indikován u dospělých a pediatrických pacientů (od donošených novorozenců až po dospívající [0 až < 18 let]) jako doplněk k celkové anestezii pro usnadnění tracheální intubace v průběhu rutinní indukce anestezie a k zajištění relaxace kosterního svalstva během chirurgického zákroku. U dospělých je rocuronium-bromid také indikován k usnadnění tracheální intubace v průběhu rychlé indukce anestezie a na jednotce intenzivní péče (JIP) jako doplněk k usnadnění intubace a při mechanické plicní ventilaci.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Stejně jako ostatní neuromuskulární blokátory musí rocuronium-bromid podávat nebo na podání dohlížet zkušený kliník mající zkušenosti s působením a používáním těchto léčivých přípravků.

Jako u ostatních neuromuskulárních blokátorů, musí být dávka rocuronium-bromidu stanovena individuálně pro každého pacienta. Při stanovení dávky je třeba vzít v úvahu metodu anestezie a předpokládanou délku výkonu, způsob sedace a předpokládanou délku mechanické plicní ventilace, možnou interakci s jinými léky, které jsou souběžně podávány, a stav pacienta.

Pro vyhodnocení neuromuskulární blokády a průběhu zotavování se doporučuje použití odpovídající techniky neuromuskulárního monitorování.

Inhalační anestetika potencují neuromuskulárně-blokující účinek rocuronium-bromidu. Nicméně tento zesilující účinek se stává klinicky významným až v průběhu anestezie, při dosažení koncentrace prchavých látek v tkáních potřebné pro tuto interakci. 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 (viz bod 4.5).

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

## **Chirurgické zákroky**

### Tracheální intubace

Standardní dávka k intubaci během rutinní anestezie je 0,6 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti, se kterou jsou u téměř všech pacientů dosaženy odpovídající podmínky k intubaci během 60 sekund. Dávka 1,0 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti je doporučena k usnadnění tracheální intubace při rychlé indukci anestezie (bez předchozí přípravy), po níž jsou téměř u všech pacientů navozeny patřičné podmínky pro intubaci během 60 sekund. Pokud se při rychlé indukci anestezie použije dávka 0,6 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti, doporučuje se intubace pacienta 90 sekund po podání rokuronium-bromidu.

Použití rokuronium-bromidu během rychlé indukce anestezie u pacientek podstupujících císařský řez je uvedeno v bodě 4.6.

### Vyšší dávky

Pokud je u některých pacientů důvod pro individuální volbu vyšších dávek, z klinických studií nevyplývá, že by použití počátečních dávek až do 2 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti bylo spojeno se zvýšenou četností nebo závažností kardiovaskulárních účinků. Použití těchto vysokých dávek rokuronium-bromidu snižuje čas nástupu a zvyšuje dobu trvání účinku (viz bod 5.1).

### Udržovací dávka

Doporučená udržovací dávka je 0,15 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti; pokud se jedná o dlouhotrvající inhalační anestezii, má být dávka rokuronium-bromidu snížena na 0,075-0,1 mg na kg tělesné hmotnosti. Udržovací dávky je nejvhodnější podat tehdy, když úroveň záškubu odpovídá 25 % úrovně kontrolního záškubu, anebo když se po čtyřech následných stimulacích objeví 2 až 3 reakce.

### Kontinuální infuze

Při podávání rokuronium-bromidu kontinuální infuzí se doporučuje podat sytící dávku 0,6 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti, a jakmile dochází k zotavování z neuromuskulárního bloku, začít s podáváním infuze. Rychlost infuze má být upravena tak, aby došlo k udržení úrovně záškubu na 10 % úrovně kontrolního záškubu, anebo aby se po čtyřech následných stimulacích udržel počet 1 až 2 reakcí. U dospělých pacientů se při intravenózní anestezii rychlost infuze nutná k udržení požadované úrovně neuromuskulárního bloku pohybuje v rozmezí 0,3-0,6 mg/kg/h (300-600 mikrogramů/kg/h) a při inhalační anestezii se rychlost infuze pohybuje v rozmezí 0,3-0,4 mg/kg/h. Je nutné kontinuální monitorování neuromuskulárního bloku, protože požadavky na rychlost infuze se liší individuálně od pacienta k pacientovi a podle použité metody anestezie.

### Pediatrická populace

Pro novorozence (0-27 dní), kojence (28 dní až 2 měsíce), batolata (3-23 měsíců), děti (2-11 let) a dospívající (12-17 let) je doporučena podobná intubační dávka během rutinní anestezie a udržovací dávka jako u dospělých.

Nicméně, doba trvání účinku jedné intubační dávky bude delší u novorozenců a kojenců než u dětí (viz bod 5.1).

Rychlost kontinuální infuze je v pediatrii stejná jako u dospělých, s výjimkou dětí (2-11 let). U dětí ve věku 2-11 let může být nutná vyšší rychlost infuze.

Proto je pro děti (2-11 let) doporučena stejná počáteční rychlost infuze jako u dospělých a následně má být upravena tak, aby udržovala sílu záškubu na 10 % úrovně kontrolního záškubu nebo aby se po čtyřech následných stimulacích udržel počet 1 nebo 2 reakcí během procedury.

Zkušenosti s použitím rokuronium-bromidu během rychlé sekvenční indukce u pediatrických pacientů jsou omezené. Z toho důvodu se rokuronium-bromid nedoporučuje k usnadnění tracheální intubace během rychlé sekvenční indukce u pediatrických pacientů.

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

U starších pacientů a u pacientů s onemocněním jater a/nebo žlučových cest a/nebo s renálním selháním je standardní intubační dávka během rutinní anestezie 0,6 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti. Pro rychlý úvod do anestezie má být zvážena dávka 0,6 mg/kg u těch pacientů, u nichž se očekává delší trvání výkonu. Bez ohledu na použitou techniku anestezie je u těchto pacientů doporučená udržovací dávka 0,075-0,1 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti a doporučená rychlost infuze je 0,3-0,4 mg/kg/h (viz bod Kontinuální infuze). (Viz také bod 4.4.)

#### Pacienti s nadváhou a obézní pacienti

Při použití u pacientů s nadváhou nebo u obézních pacientů (definovaných jako osoby s tělesnou hmotností přesahující ideální hodnotu o 30 % nebo více) mají být dávky sníženy s ohledem na ideální tělesnou hmotnost.

### **Úkony v rámci intenzivní péče**

#### Tracheální intubace

Při tracheální intubaci mají být použity stejné dávky, jaké jsou popsány výše pro chirurgické zákroky.

#### Udržovací dávky

Doporučuje se použití úvodní sytící dávky 0,6 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti, následované kontinuální infuzí, jakmile se úroveň záškubu vrátí na 10 % úrovně kontrolního záškubu nebo když se po čtyřech následných stimulacích znovu objeví 1 až 2 záškuby. Dávka má být vždy titrována podle účinku u individuálního pacienta. Doporučená počáteční rychlost infuze pro udržení neuromuskulárního bloku na úrovni 80-90 % (1 až 2 záškuby při TOF stimulaci) u dospělých pacientů je 0,3-0,6 mg/kg/h během první hodiny podávání, která musí být během následujících 6-12 hodin snížena podle individuální odpovědi. Poté zůstávají požadavky na individuální dávkování relativně konstantní.

V kontrolovaných klinických studiích byla mezi pacienty zjištěna velká variabilita v rychlostech hodinové infuze, přičemž se průměrná rychlost hodinové infuze pohybovala od 0,2 do 0,5 mg/kg/h v závislosti na povaze a rozsahu orgánových selhání, souběžné medikaci a individuálních charakteristikách pacienta. K zajištění optimální individuální kontroly pacienta se důrazně doporučuje monitorování neuromuskulárního přenosu. Bylo zkoumáno podávání až do 7 dnů.

#### Zvláštní skupiny pacientů

Vzhledem na nedostatek údajů o bezpečnosti a účinnosti se rokuronium-bromid nedoporučuje k usnadnění mechanické ventilace v intenzivní péči u pediatrických a starších pacientů.

#### Způsob podání

Rokuronium-bromide se podává intravenózně buď jako injekční bolus nebo kontinuální infuzí (viz bod 6.6).

### **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 podpora dýchání až do obnovení spontánní respirace. Stejně jako u všech neuromuskulárních blokátorů je nutné počítat s možnými obtížemi při intubaci, zvláště tehdy, když je přípravek použit jako součást rychlé indukce do anestezie.

Jako u jiných neuromuskulárních blokátorů byl u rokuronium-bromidu hlášen reziduální neuromuskulární blok. Aby se předešlo komplikacím z reziduálního neuromuskulárního bloku, doporučuje se extubovat pacienta pouze po dostatečném zotavení z neuromuskulárního bloku. U starších pacientů (65 let nebo starší) může být riziko reziduálního neuromuskulárního bloku zvýšené. Po extubaci v postoperační fázi mají být vzaty v úvahu také ostatní faktory, které mohou být příčinou reziduálního neuromuskulárního bloku (jako jsou interakce mezi léčivými přípravky nebo stav pacienta). Má se také zvážit použití opačně působícího agens (jako je sugammadex nebo inhibitory acetylcholinesterázy), jestliže není použit jako součást standardní klinické praxe, obzvláště v těch případech, kdy je vyšší pravděpodobnost výskytu reziduálního neuromuskulárního bloku.

Byly hlášeny závažné zkřížené reakce citlivosti mezi neuromuskulárními blokátory. Proto pokud je to možné, má být před podáním rokuronium-bromidu vyloučena hypersenzitivita na jiné neuromuskulární blokátory. Rokuronium-bromid má být u citlivých pacientů používán pouze v nezbytných případech. U pacientů, u kterých se vyskytne reakce přecitlivělosti v celkové anestezii, má být následně testována hypersenzitivita na jiné neuromuskulární blokátory.

Rokuronium může zvyšovat srdeční frekvenci.

Obecně bylo po dlouhodobém používání neuromuskulárních blokátorů na JIP zaznamenána prodloužená paralýza a/nebo slabost kosterního svalstva. Aby se zabránilo možnému prodloužení neuromuskulárního bloku a/nebo předávkování, důrazně se doporučuje monitorovat neuromuskulární přenos po celou dobu používání neuromuskulárních blokátorů. Kromě toho mají pacienti mít zajištěnou přiměřenou analgezii a sedaci. Dále mají být neuromuskulární blokátory titrovány individuálně u každého pacienta, a to zkušeným klinickým pracovníkem, který je obeznámený s jejich účinky a s vhodnými technikami neuromuskulárního monitorování, anebo pod jejich dohledem.

Po dlouhodobém podávání nedepolarizujících neuromuskulárních blokátorů na JIP v kombinaci s léčbou kortikosteroidy byla pravidelně hlášena myopatie. Proto pro pacienty, kteří dostávají současně neuromuskulární blokátory a kortikosteroidy, má být doba používání neuromuskulárních blokátorů co nejvíce zkrácena.

Pokud se při intubaci použije suxamethonium, je třeba podání rokuronium-bromidu odložit, dokud se pacient klinicky nezotaví z neuromuskulární blokády navozené suxamethoniem.

Protože rokuronium-bromid se vždy používá s jinými léky a kvůli riziku maligní hypertermie během anestezie, a to i při absenci známých spouštěcích faktorů, mají být lékaři před začátkem anestezie obeznámeni s časnými příznaky, potvrzující diagnostikou a léčbou maligní hypertermie. Studie na zvířatech ukázaly, že rokuronium-bromid není spouštěcím faktorem maligní hypertermie. Během postmarketingového sledování byly pozorovány vzácné případy maligní hypertermie s rokuronium-bromidem; příčinná souvislost však nebyla prokázána.

#### 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 používán 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 pacientů bylo při dávkách 0,6 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti pozorováno prodloužení účinku.

### Prodloužená doba cirkulace

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

### Neuromuskulární onemocnění

Stejně jako jiné neuromuskulární blokátory má být i rokuronium-bromid používán s extrémní opatrností u pacientů trpících neuromuskulárním onemocněním nebo u pacientů po prodělané poliomyelitidě, protože v těchto případech může být reakce na neuromuskulární blokátory podstatně změněna. Rozsah a charakter této změny se může značně různit. U pacientů s myastenii gravis nebo myastenickým syndromem (Eaton-Lambert) mohou mít malé dávky rokuronium-bromidu výrazné účinky a rokuronium-bromid má být titrován podle odpovědi.

### Hypotermie

Při chirurgických zákrocích prováděných v hypotermii je neuromuskulárně-blokující účinek rokuronium-bromidu zvýšený a jeho doba účinku je 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.

### Popáleniny

Je známo, že u pacientů s popáleninami dochází k rozvoji rezistence na nedepolarizující neuromuskulární blokátory. Doporučuje se titrovat dávku v závislosti na odpovědi.

### 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.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 ml, 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.

### **Účinek jiných léčivých přípravků na rokuronium-bromid**

#### Zesilující účinek:

- Halogenovaná volatilní anestetika zesilují neuromuskulární blok rokuronium-bromidu. Účinek nastupuje pouze při podávání udržovacích dávek (viz bod 4.2). Zrušení bloku inhibitory acetylcholinesterázy může být také inhibováno.
- Vysoké dávky: thiopental, methohexital, ketamin, fentanyl, gammahydroxybutyrát, etomidát a propofol.
- Jiné nedepolarizující neuromuskulární blokátory.
- Po intubaci se suxamethoniem (viz bod 4.4).
- Dlouhodobé souběžné podávání kortikosteroidů a rokuronium-bromidu na JIP může vyústit v prodloužení neuromuskulárního bloku nebo myopatii (viz body 4.4 a 4.8).

#### Jiné léčivé přípravky:

- Antibiotika: aminoglykosidy, linkosamidy a polypeptidová antibiotika, acylamino-penicilinová antibiotika, tetracykliny, vysoké dávky metronidazolu.

- Diuretika, thiamin, inhibitory MAO, chinidin a jeho isomer chinin, protamin, adrenergní blokátory, soli hořčiku, blokátory vápníkových kanálů, soli lithia, 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:

- Neostigmin, edrofonium, pyridostigmin, deriváty aminopyridinu.
- Předchozí chronické podávání kortikosteroidů, fenytoinu nebo karbamazepinu.
- Norepinefrin, azathioprin (pouze přechodný a omezený účinek), theofylin, chlorid vápenatý, chlorid draselný.
- Inhibitory proteáz (gabexát, ulinastatin).

#### 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**

#### Těhotenství

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

#### 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. Ale podání rokuronium-bromidu v dávkách 0,6 mg/kg nemusí vytvořit adekvátní podmínky pro intubaci do 90 sekund po podání. Tato dávka se u rodiček podstupujících císařských řez ukázala jako bezpečná. Rokuronium-bromid neovlivňuje Apgar skóre, svalový tonus plodu nebo jeho kardiorespirační adaptaci. Ze vzorků pupečnickové krve je patrné, že dochází pouze k omezenému placentárnímu přenosu rokuronium-bromidu, který nevede ke klinicky zjevným nežádoucím reakcím u novorozence.

Poznámka 1: Podání dávky 1,0 mg/kg byla zkoumána při rychlém úvodu do anestezie, ale ne u pacientek podstupujících císařský řez. Proto se pro tuto skupinu pacientek doporučuje pouze dávka 0,6 mg/kg.

Poznámka 2: Zrušení neuromuskulárního bloku navozeného neuromuskulárními blokátory může být inhibováno nebo nedostatečné u pacientek, které v důsledku těhotenské toxemie dostávaly soli hořčiku, protože soli hořčiku posilují neuromuskulární blok. Proto má být u těchto pacientek

dávkování rokuronium-bromidu 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.

Údaje o použití rokuronium-bromidu u člověka v období laktace nejsou k dispozici. Rokuronium-bromid 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 6 hodin.

#### Fertilita

K dispozici nejsou žádné údaje o vlivu tohoto přípravku na fertilitu.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Rokuronium-bromid má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Protože se rokuronium-bromid používá jako doplněk k celkové anestezii, je u ambulantních pacientů zapotřebí přijmout obvyklá bezpečnostní opatření uplatňovaná po celkové anestezii. Nedoporučuje se obsluha potenciálně nebezpečných strojů nebo řízení automobilu během prvních 24 hodin po plném zotavení z neuromuskulární blokády způsobené rokuronium-bromidem.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji se objevující nežádoucí účinky zahrnují bolest/reakci v místě injekce, 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.

Četnost nežádoucích účinků byla klasifikována do následujících kategorií:

Méně časté	( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )
Vzácné	( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )
Velmi vzácné	( $< 1/10\ 000$ )
Není známo	(z dostupných údajů nelze určit)

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Preferovaný termín <sup>1</sup>		
	Méně časté/vzácné <sup>2</sup>	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita Anafylaktická reakce Anafylaktoidní reakce Anafylaktický šok Anafylaktoidní šok	
Poruchy nervového systému		Chabá paralýza	
Poruchy oka			Mydriáza <sup>3</sup> Fixované zornice <sup>3</sup>
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 <sup>4</sup> Steroidní myopatie <sup>4</sup>	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Léková neúčinnost Snížený 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	

<sup>1</sup> Frekvence je odvozena z hlášení po uvedení na trh a údajů z běžné literatury.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> V kontextu potenciálního zvýšení propustnosti nebo ohrožení integrity hematoencefalické bariéry (BBB).

<sup>4</sup> Po dlouhodobém podávání na JIP.

### Anafylaxe

Ačkoli velmi vzácně, byly hlášeny závažné anafylaktické reakce na neuromuskulární blokátory, včetně rokuronium-bromidu. 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.

Protože je známo, že neuromuskulární blokátory jsou schopny vyvolat uvolňování histaminu jak lokálně v místě injekce, tak i systémově, je při podávání těchto přípravků vždy potřebné vzít v úvahu možný výskyt svědění a erytematózní reakce v místě injekce a/nebo generalizované histaminoidní (anafylaktoidní) reakce (viz také informace pro anafylaktické reakce výše).

V klinických studiích byl po rychlém bolusovém podání 0,3-0,9 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti pozorován pouze malý vzestup středních plazmatických hladin histaminu.

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

### Prodloužení neuromuskulárního bloku

Nejčastější nežádoucí reakcí na nedepolarizující blokátory jako třídu představuje prodloužení farmakologického působení látky přesahující potřebný časový interval. Projevy mohou kolísat od ochablosti kosterního svalstva do prohloubení a prodloužení paralýzy kosterního svalstva vedoucí k respiračnímu selhání nebo apnoe.

### Myopatie

Po použití různých neuromuskulárních blokátorů na JIP v kombinaci s kortikosteroidy byla hlášena myopatie (viz bod 4.4).

### Lokální reakce v místě injekce

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 byla bolestivá injekce zaznamenána u 16 % pacientů, kteří podstoupili rychlý úvod do anestezie propofolem, a u méně než 0,5 % pacientů, u kterých byl rychlý úvod do anestezie indukován fentanylem a thiopentalem.

### Pediatrická populace

Metaanalýza 11 klinických studií u pediatrických pacientů (n=704) s rokuronium-bromidem (až 1 mg/kg) prokázala výskyt tachykardie jako nežádoucího účinku 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](http://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](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

V případě předávkování a prodloužení neuromuskulárního bloku je u pacienta nutné pokračovat s podporou plicní 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.

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 těžké deprese kardiovaskulární funkce vedoucí nakonec až k srdečnímu selhání objevily až po podání celkové dávky 750 x ED<sub>90</sub> (135 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: myorelaxancia, periferně působící myorelaxancia

ATC kód: M03AC09

#### Mechanismus účinku

Rokuronium-bromid je nedepolarizující neuromuskulární blokátor s rychlým nástupem účinku a středně dlouhou dobou působení, který má všechny charakteristické farmakologické vlastnosti léčivých přípravků této třídy (kurariformní). Působí kompetitivně na nikotin-cholinových receptorech koncové ploténky motorického nervu. Tento účinek je antagonizován inhibitory acetylcholinesterázy, jako je neostigmin, edrofonium a pyridostigmin.

#### Farmakodynamické účinky

ED<sub>90</sub> (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<sub>95</sub> 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 % (index obnovy) po bolusové dávce 0,6 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti je 14 minut. Při podání nižších dávek 0,3-0,45 mg

rocuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti (1-1,5 x ED<sub>90</sub>) 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 rocuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti (2 x ED<sub>90</sub> 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 rocuronium-bromidu jsou podmínky pro intubaci přijatelné po 90 sekundách.

#### Rychlá sekvenční indukce

Během rychlé sekvenční indukce se dostačující intubační podmínky objeví za 60 sekund u 93 % pacientů s anestézií za použití propofolu nebo u 96 % pacientů s anestézií za použití fentanyl/thiopentalu, podaných po dávce 1,0 mg rocuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti. Z toho jsou podmínky u 70 % pacientů hodnoceny jako vynikající. Klinické trvání účinku se při této dávce blíží jedné hodině, poté je možné neuromuskulární blok bezpečně zrušit. Při rychlém navození anestezie je po podání 0,6 mg rocuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti stavu vhodného pro intubaci dosaženo za 60 sekund u 81 % pacientů během rychlé sekvenční indukce s propofolem a u 75 % pacientů s fentanylem/thiopentalem.

Dávky vyšší než 1,0 mg rocuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti znatelně nezlepšují podmínky k intubaci, délka účinku je však prodloužena. Dávky vyšší než 4 x ED<sub>90</sub> nebyly studovány.

#### Pediatrická populace

Střední doba nástupu účinku u kojenců, batolat a dětí při intubační dávce 0,6 mg/kg je nepatrně kratší než u dospělých. Porovnání mezi pediatrickými věkovými skupinami prokázalo, že střední doba nástupu účinku u novorozenců a dospívajících (1,0 min) je nepatrně delší než u kojenců, batolat a dětí (0,4, respektive 0,6 a 0,8 min). Trvání relaxace a doba do odeznění blokády je kratší u dětí ve srovnání s kojenci a dospělými. Porovnání mezi pediatrickými věkovými skupinami prokázalo, že průměrná doba do obnovení T<sub>3</sub> byla prodloužena u novorozenců a kojenců (56,7, respektive 60,7 min) oproti batolatům, dětem a dospívajícím (45,4, respektive 37,6 a 42,9 min).

**Průměrná (SD) doba nástupu a klinického trvání účinku, který následoval po podání počáteční intubační dávky\* 0,6 mg rocuronia na kg tělesné hmotnosti během (udržovací) anestezie se sevofluranem/oxidem dusným a isofluranem/oxidem dusným u PP skupiny (pediatrickí pacienti)**

	Doba do maximální blokády** (min)	Doba do objevení T <sub>3</sub> ** (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 rocuronium-bromidu během 5 sekund.

\*\* Počítáno od ukončení podávání intubační dávky rocuronium-bromidu.

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

Doba účinku udržovacích dávek 0,15 mg rocuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti může být poněkud delší při použití enfluranové a isofluranové anestezie u starších pacientů a u pacientů s onemocněním jater a/nebo ledvin (přibližně 20 min) než při intravenózní anestezii u pacientů bez poškození funkce vylučovacích orgánů (přibližně 13 min) (viz bod 4.2). Při opakovaném podávání

udržovacích dávek v doporučené výši nebyla pozorována kumulace účinku (progresivní prodloužení trvání účinku).

#### Jednotka intenzivní péče

Po kontinuální infuzi na jednotce intenzivní péče závisí doba na dosažení koeficientu série čtyř podnětů 0,7 na úrovni bloku na konci infuze. Po kontinuální infuzi trvající 20 hodin nebo více je medián (rozmezí) doby mezi obnovením odpovědi T<sub>2</sub> ze série čtyř podnětů a znovudosažením koeficientu série čtyř podnětů 0,7 přibližně 1,5 (1-5) hodin u pacientů bez multiorgánového selhání a 4 (1-25) hodin u pacientů s multiorgánovým selháním.

#### Kardiovaskulární chirurgie

U pacientů podstupujících kardiovaskulární chirurgický zákrok jsou během nástupu maximálního bloku po podání 0,6-0,9 mg rokuronium-bromidu na kg tělesné hmotnosti nejčastějšími kardiovaskulárními změnami lehké a klinicky nevýznamné až 9% zrychlení srdeční akce a až 16% vzestup středního arteriálního tlaku oproti kontrolním hodnotám.

#### Zrušení svalové relaxace

Proti účinku rokuronium-bromidu působí podávání inhibitorů acetylcholinesterázy (neostigmin, pyridostigmin nebo edrofonium) při opětovném objevení se T<sub>2</sub> nebo při prvních známkách klinického zotavení.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### *Distribuce a eliminace*

Po intravenózním podání jednorázové bolusové dávky rokuronium-bromidu je časový průběh plazmatické koncentrace ve třech exponenciálních fázích. U normálních dospělých je střední (95% CI) eliminační poločas 73 (66-80) minut, (zjevný) distribuční objem v rovnovážném stavu je 203 (193-214) ml/kg a plazmatická clearance 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 rokuronium-bromidu označeného radioizotopem se radioaktivně označená látka během 9 dní vylučuje do moči průměrně ze 47 % a do stolice ze 43 %. Přibližně 50 % se vylučuje ve formě původní látky.

#### *Biotransformace*

V plazmě nejsou detekovány žádné metabolity.

#### 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/h/kg). Distribuční objem (l/kg) a eliminační poločas (h) se s věkem (roky) snižovaly. Farmakokinetické parametry typické pediatrické populace 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 (úvodní) a isofluranem/oxidem dusným (udržovací)**

FK parametry	Věkové rozpětí pacientů				
	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 <sub>½</sub> β (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)
----------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

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

V kontrolovaných studiích byla plazmatická clearance u starších pacientů a u pacientů s renální dysfunkcí snížena, ve většině studií však bez dosažení hladiny statistické významnosti. U pacientů s onemocněním jater je průměrný eliminační poločas prodloužen o 30 minut a průměrná plazmatická clearance snížena o 1 ml/kg/min (viz bod 4.2).

#### Jednotka intenzivní péče

Pokud se rokuronium-bromid podává kontinuální infuzí pro usnadnění umělé plicní ventilace po dobu 20 hodin a déle, je střední poločas eliminace a střední (zjevný) distribuční objem v rovnovážném stavu zvýšen. V kontrolovaných klinických studiích se projevila značná interindividuální variabilita související s povahou a mírou (mnohočetného) orgánového selhání a s individuálními charakteristikami pacientů. U pacientů s multiorgánovým selháním byl zjištěn střední ( $\pm$  SD) poločas eliminace 21,5 ( $\pm$  3,3) hodiny, (zjevný) distribuční objem v rovnovážném stavu 1,5 ( $\pm$  0,8) l/kg a plazmatická clearance 2,1 ( $\pm$  0,8) ml/kg/min. (Viz bod 4.2.)

### **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 hodnocení bezpečnosti rokuronium-bromidu při použití pro usnadnění umělé plicní ventilace na jednotce intenzivní péče vychází převážně z výsledků 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**

Fyzikální inkompatibilita rokuronium-bromidu byla prokázána s následujícími léčivými látkami: amfotericin, amoxicilin, azathioprin, cefazolin, kloxacilin, dexamethason, diazepam, enoximon, erythromycin, famotidin, furosemid, natrium-hydrokortison-sukcinát, insulin, intralipid, methohexital, methylprednisolon, natrium-prednisolon-sukcinát, thiopental, trimethoprim a vankomycin.

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

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřená injekční lahvička: 2 roky

Naředěný lék:

Chemická a fyzikální stabilita po naředění infuzními roztoky (viz bod 6.6) před použitím byla prokázána po dobu 72 hodin při teplotě 30 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmínkách.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

##### Uchovávání mimo chladničku:

Rokuronium-bromid může být uložen také mimo chladničku při teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 12 týdnů, po které má být zlikvidován. Pokud byl přípravek uchováván mimo chladničku, nemá být umístěn zpět do chladničky. Doba uchovávání nesmí překročit dobu použitelnosti.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění nebo prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

5 ml roztoku v bezbarvé skleněné injekční lahvičce (třída I) uzavřené brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím víčkem.

Velikost balení: 10 injekčních lahviček.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

V nominálních koncentracích 0,5 mg/ml a 2,0 mg/ml byla prokázána kompatibilita Rocuronium bromide Kalceks s 0,9% roztokem chloridu sodného, 5% roztokem glukózy, 5% roztokem glukózy ve fyziologickém roztoku, sterilní vodou pro injekci a Ringerovým infuzním roztokem s natrium-laktátem. Podávání má být zahájeno okamžitě po smísení a má být ukončeno do 24 hodin.

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

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lotyšsko

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

63/521/22-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 13. 6. 2023

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

14. 1. 2026