

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rocuronium Kabi, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 10 mg bromku rokuronium (*Rocuronii bromidum*).

Każda fiolka po 2,5 ml zawiera 25 mg bromku rokuronium.

Każda fiolka po 5 ml zawiera 50 mg bromku rokuronium.

Każda fiolka po 10 ml zawiera 100 mg bromku rokuronium.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji.

Klarowny roztwór, bezbarwny do lekko brązowo-żółtego zabarwienia.

pH roztworu: 3,8 do 4,2

Osmolarność: 271-312 mOsmol/kg.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Rocuronium Kabi jest stosowany jako lek pomocniczy w znieczuleniu ogólnym w celu ułatwienia intubacji dotchawiczej podczas rutynowego i szybkiego wprowadzenia do znieczulenia oraz w celu wywołania zwiócenia mięśni szkieletowych podczas zabiegów chirurgicznych. Jako lek uzupełniający wskazany jest do stosowania w oddziałach intensywnej opieki medycznej (OIOM) (np. w celu ułatwienia intubacji), do krótkotrwałego zastosowania. Patrz również punkt 4.2 i 5.1.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podobnie jak w przypadku innych środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, dawkę bromku rokuronium należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta. Ustalając dawkę, należy uwzględnić metodę znieczulenia i spodziewany czas trwania zabiegu chirurgicznego, technikę uspiania oraz spodziewany czas trwania wentylacji mechanicznej, możliwe interakcje z innymi produktami leczniczymi podawanymi równocześnie oraz stan pacjenta. Zaleca się odpowiednie monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w celu oceny stopnia bloku nerwowo-mięśniowego i jego ustępowania.

Wziewne środki znieczulające nasilają działanie zwióczające bromku rokuronium. Działanie tych środków jest istotne klinicznie podczas trwania znieczulenia, gdy anestetyki wziewne osiągną graniczne stężenia w tkankach. Wobec tego, podczas długich (ponad 1-godzinnych) znieczuleń z użyciem wziewnych środków znieczulających, należy dostosowywać dawkowanie leku, poprzez podawanie mniejszych dawek podtrzymujących i wydłużenie okresu pomiędzy podaniem kolejnych dawek lub poprzez zmniejszenie szybkości wlewu bromku rokuronium.

Poniższe zalecenia dotyczące dawkowania u dorosłych pacjentów mogą służyć jako ogólne wskazówki do intubacji dotchawiczej i zwióczenia mięśni podczas krótko- do długotrwałych zabiegów chirurgicznych oraz do stosowania w oddziale intensywnej opieki medycznej. Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

### Zabiegi chirurgiczne

#### *Intubacja dotchawicza*

Podczas intubacji w przebiegu rutynowego znieczulenia stosuje się standardową dawkę bromku rokuronium 0,6 mg/kg mc., zapewniającą odpowiednie warunki do intubacji w ciągu 60 sekund niemal u wszystkich pacjentów. W celu ułatwienia intubacji dotchawiczej podczas szybkiego wprowadzenia do znieczulenia, zaleca się dawkę bromku rokuronium 1,0 mg/kg mc., po podaniu której odpowiednie warunki do intubacji występują w ciągu 60 sekund niemal u wszystkich pacjentów. Jeśli do szybkiego wprowadzenia do znieczulenia stosuje się dawkę 0,6 mg/kg mc. bromku rokuronium, intubację pacjenta zaleca się po 90 sekundach od podania bromku rokuronium.

#### *Dawki podtrzymujące*

Zalecana dawka podtrzymująca bromku rokuronium to 0,15 mg/kg mc. Podczas długotrwałego znieczulenia wziewnego, dawkę bromku rokuronium należy zmniejszyć do 0,075-0,1 mg/kg mc. Dawki podtrzymujące należy stosować do czasu, gdy reakcja skurczowa na stymulację powraca do 25% wartości kontrolnej lub wystąpią 2 do 3 odpowiedzi na stymulację ciągiem czterech impulsów (TOF, ang. train-of-four).

#### *Ciągły wlew*

Jeśli bromek rokuronium podawany jest w ciągłym wlewie, zaleca się podanie dawki obciążającej 0,6 mg/kg mc., a gdy blok nerwowo-mięśniowy zacznie ustępować, należy rozpocząć wlew dożylny. Szybkość infuzji należy dobrać tak, by wartość reakcji skurczowej na bodziec wynosiła 10% wartości kontrolnej lub by utrzymać 1 do 2 odpowiedzi na stymulację ciągiem czterech impulsów (TOF). U dorosłych pacjentów, podczas znieczulenia dożylnego, szybkość infuzji wymagana do utrzymania bloku nerwowo-mięśniowego na tym poziomie wynosi 0,3-0,6 mg/kg mc./godz., a podczas znieczulenia wziewnego 0,3-0,4 mg/kg mc./godz. Z uwagi na to, że szybkość infuzji różni się u poszczególnych pacjentów oraz w zależności od metody znieczulenia, zaleca się ciągle monitorowanie bloku nerwowo-mięśniowego.

#### *Dawkowanie u kobiet w ciąży*

U pacjentek poddawanych cesarskiemu cięciu, zaleca się stosowanie jedynie dawki 0,6 mg/kg mc. bromku rokuronium, ponieważ w tej grupie pacjentek nie prowadzono badań dla dawki 1,0 mg/kg mc. Odwracanie bloku nerwowo-mięśniowego może być zahamowane lub niezadowolające u pacjentek leczonych solami magnezu z powodu zatrucia ciążowego, ponieważ sole magnezu nasilają blok nerwowo-mięśniowy. Zatem w tej grupie pacjentów należy stosować mniejsze dawki rokuronium i dobierać je w zależności od reakcji skurczowej na stymulację.

#### *Dawkowanie u dzieci*

U niemowląt (wiek: 28 dni-23 miesiące), dzieci (2-11 lat) i młodzieży (12-17 lat), dawki do intubacji podczas rutynowego znieczulenia oraz dawki podtrzymujące są podobne jak u dorosłych. W przypadku ciągłego wlewu u pacjentów pediatrycznych, za wyjątkiem dzieci, szybkość infuzji jest taka sama jak u dorosłych. U dzieci konieczne może być zwiększenie szybkości infuzji. U tych dzieci zaleca się zastosować początkową szybkość infuzji taką samą jak u dorosłych, a następnie dobrać tak, by utrzymać reakcję skurczową na poziomie 10% wartości kontrolnej lub by utrzymać 1 do 2 odpowiedzi na stymulację ciągiem czterech impulsów, podczas zabiegu. Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące zastosowania szybkiego wprowadzenia do znieczulenia u dzieci. Z tego względu, w tej grupie wiekowej nie zaleca się stosowania bromku rokuronium w celu ułatwienia intubacji dotchawiczej podczas szybkiego wprowadzenia do znieczulenia. Brak jest wystarczających danych uzasadniających stosowanie bromku rokuronium u noworodków (0-1 miesiąc).

### *Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z chorobami wątroby i (lub) dróg żółciowych i (lub) niewydolnością nerek*

U pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z chorobami wątroby i (lub) dróg żółciowych i (lub) niewydolnością nerek, standardowa dawka bromku rocuronium do intubacji wynosi 0,6 mg/kg mc. U pacjentów, u których można się spodziewać przedłużonego działania preparatu, w przypadku szybkiego wprowadzenia do znieczulenia należy rozważyć zastosowanie dawki 0,6 mg/kg mc., jednakże mogą nie zostać osiągnięte odpowiednie warunki intubacji w ciągu 90 sekund od podania bromku rocuronium. Niezależnie od stosowanej metody znieczulenia, zalecana dawka podtrzymująca bromku rocuronium u tych pacjentów wynosi 0,075-0,1 mg/kg mc., a zalecana szybkość infuzji 0,3-0,4 mg/kg mc./godz. (patrz również punkt „Ciągły wlew”).

### *Dawkowanie u pacjentów z nadwagą i otyłością*

U pacjentów z nadwagą lub otyłych (wg definicji, u których masa ciała jest o 30% lub więcej większa od należnej masy ciała), należy zmniejszyć dawkowanie, uwzględniając beztłuszczową masę ciała.

### Zabiegi w ramach intensywnej opieki medycznej

#### *Intubacja dotchawicza*

Do intubacji dotchawiczej stosuje się takie same dawki, jak opisane powyżej podczas wykonywania zabiegów chirurgicznych.

#### **Podawanie**

Preparat Rocuronium Kabi podaje się dożylnie (*iv.*) w szybkim wstrzyknięciu („bolusie”) lub w ciągłym wlewie (dodatkowe informacje — patrz również punkt 6.6).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na bromek rocuronium lub jon bromkowy, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Rocuronium Kabi powinien być podawany wyłącznie przez przeszkolony personel, doświadczony w stosowaniu leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Należy zapewnić natychmiastowy dostęp do odpowiedniego sprzętu i personelu umożliwiającego wykonanie intubacji dotchawiczej oraz sztucznej wentylacji.

Ponieważ bromek rocuronium powoduje porażenie mięśni oddechowych, u pacjentów otrzymujących tę substancję czynną konieczne jest stosowanie wentylacji mechanicznej do momentu powrotu własnej czynności oddechowej. Podobnie jak w przypadku innych leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe ważne jest, aby przewidzieć ewentualne trudności związane z intubacją, szczególnie, gdy lek stosowany jest w celu szybkiego wprowadzenia do znieczulenia.

Po podaniu bromku rocuronium opisywano zjawisko wtórnej kuraryzacji, podobnie jak w przypadku innych środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Aby zapobiec powikłaniom wtórnej kuraryzacji, zaleca się ekstubację pacjentów wyłącznie po wystarczającym ustąpieniu bloku nerwowo-mięśniowego. Należy również uwzględnić inne czynniki, które mogą powodować kuraryzację wtórną po ekstubacji w okresie pooperacyjnym (np. interakcje lekowe lub stan pacjenta). Jeśli środek znoszący działanie leków zwiotczających nie jest rutynowo stosowany, należy rozważyć jego podanie, szczególnie w razie zwiększonego ryzyka wtórnej kuraryzacji.

Przed opuszczeniem bloku operacyjnego po zakończeniu znieczulenia, konieczne jest potwierdzenie, że pacjent oddycha samodzielnie, głęboko i regularnie.

Po podaniu środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne (patrz poniżej). Należy zawsze zachować odpowiednie środki ostrożności by móc opanować takie reakcje. Szczególnie dotyczy to pacjentów, u których uprzednio występowały reakcje anafilaktyczne po podaniu środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, ponieważ donoszono o przypadkach występowania krzyżowych reakcji alergicznych na te środki.

Dawki bromku rocuronium powyżej 0,9 mg/kg mc. mogą zwiększać częstość rytmu serca, niekiedy przeciwdziałając bradykardii wywołanej przez inne anestetyki lub stymulację nerwu błędnego.

Ogólnie, po długotrwałym stosowaniu środków zwiotczających mięśnie w oddziałach intensywnej opieki medycznej, obserwowano przedłużone zwiotczenie i (lub) osłabienie mięśni szkieletowych. Aby wykluczyć możliwe przedłużenie bloku nerwowo-mięśniowego i (lub) przedawkowanie, zdecydowanie zaleca się monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego przez cały okres stosowania leków zwiotczających. Dodatkowo, pacjenci powinni być poddani odpowiedniej analgezji i sedacji. Ponadto, dawkę leków zwiotczających należy dostosować tak, aby osiągnąć odpowiedni efekt u danego pacjenta. Należy to przeprowadzić przez lub pod nadzorem doświadczonych klinicystów zaznajomionych z działaniem leku i odpowiednimi metodami monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Z uwagi na fakt, iż bromek rokuronium zawsze podaje się w skojarzeniu z innymi lekami oraz ze względu na możliwość wystąpienia hipertermii złośliwej podczas znieczulenia, nawet przy braku znanych czynników wyzwalających, lekarze przystępujący do znieczulenia powinni znać objawy wczesne, diagnostykę różnicową oraz sposoby leczenia hipertermii złośliwej. W badaniach na zwierzętach wykazano, że bromek rokuronium nie należy do czynników wyzwalających hipertermię złośliwą.

U pacjentów długotrwanie otrzymujących niedepolaryzujące leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe w skojarzeniu z kortykosteroidami, opisywano przypadki wystąpienia miopatii. Dlatego okres leczenia skojarzonego powinien być jak najkrótszy (patrz punkt 4.5).

Rokuronium należy podawać wyłącznie po całkowitym ustąpieniu bloku nerwowo-mięśniowego wywołanego przez suksametonium.

Następujące stany mogą wpływać na farmakokinetykę i (lub) farmakodynamikę bromku rokuronium.

#### *Choroba wątroby i (lub) dróg żółciowych oraz niewydolność nerek*

Bromek rokuronium jest wydalany z moczem i żółcią. Stosować ostrożnie u pacjentów z istotnymi klinicznie chorobami wątroby i (lub) dróg żółciowych i (lub) niewydolnością nerek. U tych pacjentów obserwowano przedłużone działanie bromku rokuronium po podaniu dawki 0,6 mg/kg mc.

#### *Spowolniony przepływ krwi*

Działanie leku może być opóźnione w stanach związanych ze spowolnionym przepływem krwi, np. w chorobach sercowo-naczyniowych, w podeszłym wieku oraz przy stanach obrzękowych powodujących zwiększenie objętości dystrybucji.

#### *Choroby układu nerwowo-mięśniowego*

Bromek rokuronium, podobnie jak inne środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, należy stosować z najwyższą ostrożnością u pacjentów z chorobami nerwowo-mięśniowymi lub po przebytych zapaleniu istoty szarej rdzenia (*poliomyelitis*), ponieważ odpowiedź kliniczna na leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe może znacznie różnić się w takich przypadkach. Rozmiar i kierunek tych zmian może być znacznie zróżnicowany. U pacjentów z nużliwością mięśni (*myasthenia gravis*) lub zespołem miastenicznym (Eatona-Lamberta), małe dawki bromku rokuronium mogą powodować głębokie zwiotczenie, dlatego dawkę preparatu Rocuronium Kabi należy dostosować do odpowiedzi klinicznej.

#### *Hipotermia*

Podczas wykonywania zabiegów chirurgicznych w obniżonej temperaturze, działanie blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe bromku rokuronium jest bardziej nasilone i wydłużone.

#### *Otyłość*

Podobnie jak w przypadku innych środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, po podaniu bromku rokuronium w dawce obliczonej na podstawie rzeczywistej masy ciała, u otyłych pacjentów może występować przedłużone działanie leku oraz wydłużony okres ustępowania zwiotczenia.

#### *Oparzenia*

Wiadomo, że u pacjentów z oparzeniami rozwija się oporność na niedepolaryzujące środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. W takich przypadkach, zaleca się dostosowanie dawkowania do odpowiedzi klinicznej.

#### *Czynniki, które mogą nasilać działanie bromku rokuronium*

Hipokaliemia (np. po ciężkich wymiotach, bieguncie lub terapii diuretykami), hipermagnezemia, hipokalcemia (po przetoczeniach dużej ilości krwi), hipoproteinemia, odwodnienie, kwasica, hiperkapnia i wyniszczenie.

Należy zatem, w miarę możliwości, wyrównać poważne zaburzenia elektrolitowe, zmienione pH krwi lub odwodnienie.

Jedna dawka tego produktu leczniczego zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, zatem produkt może być uznany jako „wolny od sodu”.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Wykazano, że następujące produkty lecznicze wpływają na siłę i (lub) czas działania niedepolaryzujących środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe:

##### *Nasilenie działania*

- halogenowe wziewne środki znieczulające
- duże dawki tiopentalu, metoheksytalu, ketaminy, fentanylu, gammahydroksymaślanu, etomidatu i propofolu
- inne niedepolaryzujące środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe
- uprzednie podanie suksametonium (patrz punkt 4.4)
- długotrwałe skojarzone stosowanie kortykosteroidów i rokuronium w oddziałach intensywnej opieki medycznej może prowadzić do wydłużenia bloku nerwowo-mięśniowego lub miopatii (patrz punkty 4.4 i 4.8)

##### *Inne leki*

- antybiotyki: aminoglikozydy, linkozamidy (np. linkomycyna i klindamycyna), antybiotyki polipeptydowe, acyloaminopenicyliny, tetracykliny, duże dawki metronidazolu
- diuretyki, tiamina, inhibitory MAO, chinidyna i jej izomer chinina, protamina, leki blokujące receptory adrenergiczne, sole magnezu, leki blokujące kanał wapniowy, sole litu i środki znieczulające miejscowo (lidokaina *iv.*, bupiwakaina nadoponowo)

##### *Oslabienie działania*

- neostygmina, edrofonium, pirydostygmina, pochodne aminopirydyny
- uprzednie długotrwałe stosowanie kortykosteroidów, fenytoiny lub karbamazepiny
- noradrenalina, azatiopryna (jedynie niewielkie i przemijające działanie), teofilina, wapnia chlorek, potasu chlorek
- inhibitory proteaz

##### *Efekt różnicowany*

Podawanie innych niedepolaryzujących leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe w skojarzeniu z bromkiem rokuronium może osłabiać lub nasilać blok nerwowo-mięśniowy, w zależności od kolejności podawania i stosowanego środka zwiotczającego.

Podanie bromku rokuronium, a następnie suksametonium, może nasilać lub osłabiać działanie blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe bromku rokuronium.

##### *Wpływ rokuronium na inne leki*

Skojarzone stosowanie z lidokainą może przyspieszać rozpoczęcie działania lidokainy.

Opisywano wtórną kuraryzację po podaniu następujących leków w okresie pooperacyjnym: antybiotyków aminoglikozydowych, linkozamidowych, polipeptydowych i acyloaminopenicylin, chinidyny, chininy oraz soli magnezu (patrz punkt 4.4).

## 4.6 Cięża i laktacja

### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania bromku rokuronium u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Preparatu Rocuronium Kabi nie stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Preparat może być stosowany u kobiet w ciąży wyłącznie wtedy, kiedy lekarz prowadzący uzna, że korzyści przeważają nad ryzykiem. Stosowanie bromku rokuronium w dawce 0,6 mg/kg mc. podczas cięcia cesarskiego nie wpływa na ocenę w skali Apgar, napięcie mięśniowe płodu ani dostosowanie układu krążenia i oddechowego.

Na podstawie badania próbek krwi pępowinowej wyraźnie wykazano, że bromek rokuronium jedynie w niewielkim stopniu przenika przez barierę łożyskową i nie powoduje znaczących klinicznie działań niepożądanych u noworodków.

Uwaga: Prowadzono badania dotyczące dawki 1,0 mg/kg mc. w szybkim wprowadzeniu do znieczulenia, jednak nie u pacjentek poddawanych cięciu cesarskiemu.

### Laktacja

Brak jest danych na temat stosowania bromku rokuronium u kobiet karmiących. Inne produkty lecznicze należące do tej grupy jedynie w niewielkim stopniu przenikają do mleka karmiących matek, a ich wchłanianie u dzieci jest niewielkie. W badaniach na zwierzętach wykazano wydzielanie nieznacznych ilości bromku rokuronium z mlekiem.

Należy podjąć decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią, biorąc pod uwagę korzyści karmienia piersią i potencjalne ryzyko dla dziecka.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Bromek rokuronium wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Nie zaleca się obsługi potencjalnie niebezpiecznych urządzeń ani prowadzenia pojazdów w ciągu pierwszych 24 godzin od pełnego odwrócenia bloku nerwowo-mięśniowego wywołanego podaniem bromku rokuronium.

## 4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych została pogrupowana według następujących kategorii:

<b>Bardzo często</b>	$\geq 1/10$
<b>Często</b>	od $\geq 1/100$ do $< 1/10$
<b>Niezbyst często</b>	od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$
<b>Rzadko</b>	od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$
<b>Bardzo rzadko</b>	$< 1/10\ 000$
<b>Nie znana</b>	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Najczęściej występujące działania niepożądane to ból lub odczyn wokół miejsca wstrzyknięcia, zaburzenia funkcji życiowych i przedłużający się blok nerwowo-mięśniowy.

### **Zaburzenia układu immunologicznego**

*Bardzo rzadko:*

- reakcje anafilaktyczne, np. wstrząs anafilaktyczny
- reakcja anafilaktoidalna\*
- nadwrażliwość

### **Zaburzenia układu nerwowego**

*Bardzo rzadko:*

- porażenie

### **Zaburzenia serca**

*Bardzo rzadko*

- tachykardia

### **Zaburzenia naczyniowe**

*Bardzo rzadko:*

- niedociśnienie tętnicze
- zapaść i wstrząs kardiogeny

### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

*Bardzo rzadko:*

- skurcz oskrzeli

Nieznana:

- bezdech
- niewydolność oddechowa

### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

*Bardzo rzadko:*

- wysypka, wysypka rumieniowa
- obrzęk naczynioruchowy
- pokrzywka
- świąd
- osutka

### **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

*Nieznana:*

- osłabienie mięśni szkieletowych
- miopatia posteroïdowa\* (patrz punkt 4.4)

### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

*Bardzo często:*

- ból lub odczyn w miejscu wstrzyknięcia\*

### **Badania diagnostyczne**

*Bardzo rzadko:*

- zwiększenie stężenia histaminy\*

### **Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach**

*Bardzo rzadko:*

- przedłużenie bloku nerwowo-mięśniowego\*

### **\*Dodatkowe informacje o działaniach niepożądanych:**

#### **Reakcja anafilaktyczna**

Opisywano ciężkie reakcje anafilaktyczne po podaniu środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu. Z uwagi na możliwe nasilenie tych reakcji, należy zawsze założyć możliwość ich wystąpienia i podjąć odpowiednie środki ostrożności.

#### **Odczyny w miejscu wstrzyknięcia**

Podczas szybkiego wprowadzenia do znieczulenia, opisywano ból w miejscu wstrzyknięcia, zwłaszcza gdy zniesienie świadomości u pacjenta nie było pełne, a szczególnie gdy stosowano propofol jako lek indukujący znieczulenie. W badaniach klinicznych, ból w miejscu podania obserwowano u 16% pacjentów poddanych szybkiemu wprowadzeniu do znieczulenia z użyciem propofolu i u mniej niż

0,5% pacjentów poddanych szybkiemu wprowadzeniu do znieczulenia z użyciem fentanylu i tiopentalu.

### **Zwiększenie stężenia histaminy**

Ponieważ wiadomo, że środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe mogą indukować uwalnianie histaminy miejscowo, jak i ogólnoustrojowo, podczas ich stosowania należy rozważyć możliwość wystąpienia świądu i odczynów rumieniowych w miejscu wstrzyknięcia i (lub) uogólnionych reakcji typu histaminowego (anafilaktoidalnych), takich jak skurcz oskrzeli i zaburzenia sercowo-naczyniowe, np. niedociśnienie tętnicze i tachykardia. Po podaniu bromku rokuronium, bardzo rzadko opisywano wysypkę, osutkę, pokrzywkę, skurcz oskrzeli i niedociśnienie tętnicze.

W badaniach klinicznych, po podaniu bromku rokuronium w dawce 0,3-0,9 mg/kg mc. w szybkim wstrzyknięciu („bolusie”), obserwowano jedynie nieznaczne zwiększenie średniego stężenia histaminy w osoczu.

### **Przedłużenie bloku nerwowo-mięśniowego**

Najczęstszym działaniem niepożądanym niedepolaryzujących środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe jest dłuższe niż wymagane działanie farmakologiczne. Objawy mogą być zróżnicowane, od osłabienia mięśni szkieletowych do głębokiego i długotrwałego porażenia mięśni szkieletowych, prowadzącego do niewydolności oddechowej lub bezdechu.

## **4.9 Przedawkowanie**

W przypadku przedawkowania i przedłużonego bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego należy u pacjenta nadal stosować oddech wspomagany i odpowiednią sedację. Podczas spontanicznego powrotu przewodnictwa, należy podać odpowiednią dawkę inhibitora acetylocholinesterazy (np. neostygminę, edrofonium, pirydostygminę). Jeśli po podaniu inhibitora acetylocholinesterazy nie uzyskano zniesienia bloku nerwowo-mięśniowego, należy kontynuować wentylację, aż do powrotu spontanicznego oddechu. Powtarzanie dawek inhibitora acetylocholinesterazy może być niebezpieczne.

W badaniach na zwierzętach, nie obserwowano poważnej depresji układu krążenia, prowadzącej ostatecznie do zapaści sercowej, aż do podania łącznej dawki 750 x ED<sub>90</sub> (135 mg/kg mc.).

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zwiotczające mięśnie działające obwodowo, inne czwartorzędowe związki amoniowe

Kod ATC: M03AC09

#### Właściwości farmakodynamiczne

Bromek rokuronium jest niedepolaryzującym środkiem blokującym przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, o szybkim początku i pośrednim czasie działania, posiadającym wszystkie właściwości farmakologiczne charakterystyczne dla leków należących do grupy pochodnych kuraryny. Mechanizm działania polega na kompetytywnym blokowaniu cholinergicznym receptorów nikotynowych w płytce ruchowej. Działanie to jest antagonizowane przez inhibitory acetylocholinoesterazy, takie jak neostygmina, edrofonium i pirydostygmina.

Dawka ED<sub>90</sub> (wymagana do 90% zahamowania reakcji skurczowej kciuka na stymulację nerwu łokciowego) podczas znieczulenia ogólnego mieszanego wynosi ok. 0,3 mg/kg mc.

#### Wskazania rutynowe

W ciągu 60 sekund od podania dożylnego bromku rokuronium w dawce 0,6 mg/kg mc. (2 x ED<sub>90</sub> dla znieczulenia mieszanego), niemal u wszystkich pacjentów uzyskuje się odpowiednie warunki do intubacji, a u 80% pacjentów warunki do intubacji określa się jako znakomite. W ciągu 2 minut

uzyskuje się uogólnione zwiotczenie mięśni, umożliwiające przeprowadzenie dowolnego zabiegu chirurgicznego. W warunkach klinicznych, czas działania wynosi 30-40 minut (czas do spontanicznego powrotu 25% pierwotnej reakcji skurczowej na stymulację). Całkowity czas działania wynosi 50 minut (czas do spontanicznego powrotu 90% pierwotnej reakcji skurczowej na stymulację). Średni czas spontanicznego powrotu reakcji skurczowej od 25 do 75% (wskaźnik powrotu przewodnictwa) wynosi 14 minut dla dawki bromku rokuronium 0,6 mg/kg mc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym.

Po podaniu mniejszych dawek bromku rokuronium (0,3-0,45 mg/kg mc. [ $1-1\frac{1}{2} \times 2 \times ED_{90}$ ]), początek działania ulega wydłużeniu, a czas działania skróceniu (13-26 minut). Po podaniu bromku rokuronium w dawce 0,45 mg/kg mc., zadowalające warunki do intubacji występują po 90 sekundach.

#### Intubacja w trybie doraźnym

Podczas szybkiego wprowadzenia do znieczulenia z zastosowaniem propofolu lub fentanylu/tiopentalu, odpowiednie warunki do intubacji uzyskuje się u odpowiednio 93% i 96% pacjentów, w ciągu 60 sekund od podania bromku rokuronium w dawce 1,0 mg/kg mc. U 70% tych pacjentów, warunki do intubacji określa się jako znakomite. Kliniczny czas działania po podaniu tej dawki wynosi 1 godz., po tym czasie można bezpiecznie odwrócić blok nerwowo-mięśniowy.

Po podaniu bromku rokuronium w dawce 0,6 mg/kg mc. w celu szybkiego wprowadzenia do znieczulenia z zastosowaniem propofolu lub fentanylu/tiopentalu, odpowiednie warunki do intubacji uzyskuje się odpowiednio u 81% i 75% pacjentów, w ciągu 60 sekund od podania.

Dawki bromku rokuronium przekraczające 1,0 mg/kg mc. nie poprawiają istotnie warunków intubacji, jednakże powodują wydłużenie czasu zwiotczenia. Nie badano dawek przekraczających  $4 \times ED_{90}$ .

#### Intensywna opieka medyczna

Stosowanie rokuronium w oddziałach intensywnej opieki medycznej było badane w 2 badaniach otwartych. W sumie 95 dorosłym pacjentom podano dawkę początkową bromku rokuronium wynoszącą 0,6 mg/kg mc. a następnie w ciągłym wlewie 0,2-0,5 mg/kg/godz. w pierwszej godzinie podawania do czasu powrotu 10% pierwotnej reakcji skurczowej na stymulację lub do ponownego pojawienia się 1 do 2 odpowiedzi na stymulację ciągiem czterech impulsów. Dawki dostosowywano indywidualnie. W kolejnych godzinach, dawki zmniejszono podczas regularnego monitorowania stymulacji ciągiem czterech impulsów. Badano okres podawania trwający do 7 dni.

Osiągnięto odpowiedni blok nerwowo-mięśniowy, ale zaobserwowano dużą zmienność w szybkości przepływu na godzinę wśród pacjentów oraz przedłużone ustępowanie bloku nerwowo-mięśniowego. Czas do powrotu wskaźnika TOF do wartości 0,7 nie jest w istotny sposób zależny od całkowitego czasu trwania wlewu rokuronium. Po zakończeniu co najmniej 20-godzinnej ciągłej infuzji, średni czas pomiędzy powrotem reakcji skurczowej na drugi impuls ( $T_2$ ) z ciągu czterech impulsów do uzyskania wskaźnika TOF=0,7 wynosił pomiędzy 0,8 i 12,5 godz. u pacjentów bez niewydolności wielonarządowej i 1,2-25,5 godz. u pacjentów z niewydolnością wielonarządową.

#### Szczególne grupy pacjentów

Po podaniu dawki 0,6 mg/kg mc., średni czas do uzyskania zwiotczenia jest krótszy u noworodków i dzieci niż u dorosłych. Czas trwania znieczulenia jest krótszy u dzieci niż u dorosłych. Czas działania bromku rokuronium w dawce podtrzymującej 0,15 mg/kg mc. może być nieco dłuższy (ok. 20 minut) w znieczuleniu enfluranem i izofluranem u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z chorobą wątroby lub nerek w porównaniu ze znieczuleniem dożylnym u pacjentów z prawidłową funkcją narządów uczestniczących w eliminacji (ok. 13 minut). Po zastosowaniu kolejnych zalecanych dawek podtrzymujących, nie obserwowano kumulacji działania (stopniowego wydłużania czasu działania).

#### Kardiochirurgia

U pacjentów kwalifikowanych do operacji sercowo-naczyniowych, w chwili wystąpienia pełnego zwiotczenia po podaniu bromku rokuronium w dawce 0,6-0,9 mg/kg mc., najczęściej występowały łagodne i nieistotne klinicznie zmiany ze strony układu krążenia w postaci zwiększenia częstości rytmu serca o maksymalnie 9% i zwiększenia ciśnienia tętniczego o maksymalnie 16% w porównaniu z wartościami kontrolnymi.

### Antagoniści

Działanie bromku rokuronium antagonizują inhibitory acetylocholinoesterazy, np. neostygmina, pirydostygmina lub edrofonium.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu bromku rokuronium w szybkim pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym, profil stężenia leku w osoczu w czasie wykazuje trójfazowy przebieg. U zdrowych dorosłych osób, średni okres półtrwania w fazie eliminacji (CI: 95%) wynosi 73 (66-80) minut, (pozorna) objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 203 (193-214) ml/kg, a klirens osoczowy wynosi 3,7 (3,5-3,9) ml/kg/min.

Klirens osoczowy u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek jest nieco mniejszy niż u młodszych pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z chorobami wątroby, średni okres półtrwania w fazie eliminacji jest dłuższy o 30 minut, a średni klirens osoczowy — mniejszy o 1 ml/kg/min (patrz również punkt 4.2).

Pozorna objętość dystrybucji jest większa u niemowląt (w wieku 3-12 miesięcy) niż u starszych dzieci (w wieku 1-8 lat) i osób dorosłych. U dzieci w wieku 3-8 lat, klirens jest większy, a okres półtrwania w fazie eliminacji jest o ok. 20 minut krótszy niż u osób dorosłych i dzieci w wieku <3 lat.

W przypadku podawania bromku rokuronium w ciągłym wlewie w celu ułatwienia wentylacji mechanicznej przez okres co najmniej 20 godzin, zwiększa się średni okres półtrwania w fazie eliminacji oraz średnia (pozorna) objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono znaczną zmienność osobniczą w odniesieniu do rodzaju i stopnia niewydolności narządowej (wielonarządowej) oraz indywidualnych cech poszczególnych pacjentów. U pacjentów z niewydolnością wielonarządową, średni ( $\pm$ SD) okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 21,5 ( $\pm$ 3,3) godziny, (pozorna) objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła 1,5 ( $\pm$ 0,8) l/kg, a klirens osoczowy 2,1 ( $\pm$ 0,8) ml/kg/min.

Bromek rokuronium jest wydalany z moczem i żółcią. Wydalanie z moczem wynosi do 40% w ciągu 12-24 godzin. Po 9 dniach od wstrzyknięcia dawki znakowanego radioaktywnie bromku rokuronium, wydalanie znacznika radioaktywnego wyniosło średnio 47% z moczem i 43% z kałem. Około 50% jest wydalane w postaci niezmienionej. Nie stwierdzono metabolitów w osoczu.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego bromku rokuronium.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Woda do wstrzykiwań  
Kwas octowy, lodowaty (do dostosowania pH)  
Sodu chlorek  
Sodu octan trójwodny

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Potwierdzono niezgodność fizyczną bromku rokuronium z roztworami zawierającymi następujące substancje czynne: amfoterycynę, amoksycylinę, azatioprynę, cefazolinę, kloksacylinę, deksametazon, diazepam, enoksymon, erytromycynę, famotydynę, furosemid, sól sodową bursztynianu

hydrokortyzonu, insuliny, intralipid, metohexytal, metyloprednizolon, sól sodową bursztynianu prednizolonu, tiopental, trimetoprim i wankomycynę.

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

Zamknięta fiołka: 3 lata.

Fiołka otwarta: Produkt należy podać bezpośrednio po otwarciu fiołki.

#### Po rozcieńczeniu:

Chemiczna i fizyczna stabilność gotowych do użycia roztworów 5 mg/ml i 0,1 mg/ml została wykazana w temperaturze pokojowej w okresie 24 godzin po ekspozycji na światło w pojemnikach szklanych, polietylenowych i z PCW; roztwory uzyskano przez rozcieńczenie roztworem chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) i roztworem glukozy do infuzji o stężeniu 50 mg/ml (5%). Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy wykorzystać bezzwłocznie. Jeżeli produkt nie został zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania roztworu gotowego do użycia odpowiada użytkownik. Zwykle okres ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2 do 8°C, o ile roztwór przygotowano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywanie poza lodówką:

Rocuronium Kabi można także przechowywać poza lodówką, w temperaturze poniżej 30°C przez maksymalnie 12 tygodni. Po tym czasie produkt leczniczy należy wyrzucić. Produkt leczniczy raz przechowywany poza lodówką nie może być powtórnie w niej przechowywany. Okres przechowywania nie może być dłuższy niż termin ważności.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiołka ze szkła bezbarwnego typu I z chlorobutyłową gumową zatyczką i aluminiowym kapsłem.  
Zawartość fiołki: 2,5 ml, 5 ml lub 10 ml.

Wielkości opakowań:

Opakowanie po 5 i 10 fiołek zawierających 2,5 ml roztworu.

Opakowanie po 5 i 10 fiołek zawierających 5 ml roztworu.

Opakowanie po 5 i 10 fiołek zawierających 10 ml roztworu.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.

Przed zastosowaniem roztwór należy obejrzeć. Do użycia nadaje się jedynie roztwór przezroczysty, bez widocznych cząstek.

Wykazano zgodność farmaceutyczną produktu leczniczego Rocuronium Kabi z: roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) i roztworem glukozy do infuzji 50 mg/ml (5%).

Jeśli Rocuronium Kabi podaje się przez tę samą linię infuzyjną, co inne produkty lecznicze, ważne jest, aby pamiętać o odpowiednim przepłukaniu linii (np. roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%)) pomiędzy podaniem Rocuronium Kabi i produktów leczniczych, dla których wykazano niezgodność farmaceutyczną lub nie ustalono zgodności farmaceutycznej z bromkiem rocuronium.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.  
ul. Hrubieszowska 2  
01-209 Warszawa

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA (-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

15531

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

27.04.2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

27.04.2009

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.

  
Małgorzata Czekańska-Kurczab  
Kierownik Działu Rejestracji

2011.05.23.

zgodnie z potwierdzeniem  
z MEB z dn. 2011.05.23.