

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Rocuronium Accord 10 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 10 mg rokuroniumbromid.

Varje 5 ml förfylld spruta innehåller 50 mg rokuroniumbromid.

Varje 10 ml förfylld spruta innehåller 100 mg rokuroniumbromid.

Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 1 ml (10 mg) dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELST FORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

Klar, färglös till svagt brungul lösning, fri från främmande synliga partiklar.

Lösningens pH är 3,8 till 4,2.

Osmolaliteten är 260 mOsmol/kg till 320 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rocuronium Accord är avsett för vuxna och barn från 2 års ålder som tillägg till generell anestesi för att underlätta trakeal intubation vid rutininduktion samt för att uppnå generell muskelavslappning under kirurgiska ingrepp.

Hos vuxna är Rocuronium Accord också avsett för att underlätta trakeal intubation vid snabb induktion och som ett tillägg vid intensivvård (t.ex. för att underlätta trakeal intubation), vid kortidsanvändning.

4.2 Dosering och administreringsätt

I likhet med andra neuromuskulära blockerare ska Rocuronium Accord endast administreras av, eller under överinseende av, en erfaren läkare med kännedom om dessa läkemedels verkningsätt och användning.

Liksom för andra neuromuskulära blockerare ska dosen av Rocuronium Accord fastställas individuellt för varje patient. Vid bestämning av dosen måste anestesimetod, förväntad operationstid, sederingsmetod, förväntad tid med mekanisk ventilation, eventuella interaktioner med andra samtidigt administrerade läkemedel samt patientens tillstånd beaktas.

Användning av lämplig neuromuskulär övervakningsteknik rekommenderas för bedömning av neuromuskulär blockad och återhämtning av muskelfunktion.

Inhalationsanestetika förstärker den neuromuskulära blockaden av Rocuronium Accord. Denna förstärkning blir endast kliniskt relevant under anestesi när inhalationsanestetika har uppnått den vävnadskoncentration som krävs för interaktion. Under ingrepp som utförs under inhalationsanestesi

och pågår i mer än 1 timme ska således lägre underhållsdoser av Rocuronium Accord administreras med mindre frekventa intervall (se avsnitt 4.5).

Till vuxna patienter kan följande doseringsrekommendationer fungera som allmän riktlinje för trakeal intubation och muskelavslappning under korta till långvariga kirurgiska ingrepp samt för korttidsanvändning vid intensivvård.

Kirurgiska ingrepp

Trakeal intubation:

Vuxna

Standardintubationsdosen vid rutinanestesi är 0,6 mg/kg rokuroniumbromid, vilket ger adekvata intubationsförhållanden inom 60 sekunder hos nästan alla patienter. För att underlätta trakeal intubation under snabb induktion av anestesi rekommenderas 1 mg/kg rokuroniumbromid, vilket ger adekvata intubationsförhållanden inom 60 sekunder hos nästan alla patienter. Om en dosering på 0,6 mg/kg rokuroniumbromid används för snabb induktion, bör patienterna intuberas först 90 sekunder efter administrering av rokuroniumbromid.

Pediatrik population

För barn (≥ 2 år) som väger över 10 kg är den rekommenderade intubationsdosen under rutinanestesi densamma som för vuxna.

Rocuronium Accord ska inte ges till barn under 2 år eftersom undergraderingarna på de förfyllda sprutorna inte medger korrekt administrering av läkemedlet till den här patientgruppen. Det finns två produkter med olika undergraderingar (se avsnitt 6.5). Andra rokuroniumberedningar är dock tillgängliga för användning.

Erfarenheten av rokuroniumbromid vid snabb induktion till pediatrika patienter är begränsad. Rocuroniumbromid rekommenderas således inte för att underlätta trakealintubationsförhållanden vid snabb induktion hos pediatrika patienter.

Geriatriska patienter och patienter med lever- och/eller gallvägssjukdom och/eller njursvikt:

Den vanliga intubationsdosen för geriatriska patienter och patienter med lever- och/eller gallvägssjukdom och/eller njursvikt under rutininduktion av anestesi är 0,6 mg/kg rokuroniumbromid. För patienter hos vilka en långvarig effekt förväntas bör en dos på 0,6 mg/kg rokuroniumbromid övervägas för snabb induktion av anestesi. Om en dosering på 0,6 mg/kg rokuroniumbromid används för snabb induktion, bör patienterna intuberas först 90 sekunder efter administrering av rokuroniumbromid.

Avsnitt om graviditet och kejsarsnitt

Graviditet: Eftersom magnesiumsalter förstärker den neuromuskulära blockaden kan reversering av neuromuskulär blockad efter administrering av neuromuskulära blockerare bli fördröjd eller otillräcklig hos patienter med havandeskapsförgiftning som behandlas med magnesiumsalter. Dosen av rokuroniumbromid till dessa patienter ska således reduceras och titreras baserat på svar i form av muskelryckningar.

Kejsarsnitt: Doser på 0,6 mg/kg rokuroniumbromid har ingen påverkan på Apgar-poäng, muskeltonus hos fostret eller kardiorespiratorisk adaptation. Genom prov från navelsträngsblod har man visat att rokuroniumbromid endast passerar placenta i begränsad omfattning och att detta inte leder till kliniska biverkningar hos det nyfödda barnet (se avsnitt 4.6).

Doser på 1 mg/kg har undersökts under snabb induktion av anestesi, men inte hos patienter som genomgår kejsarsnitt.

Högre doser

Om det finns skäl att välja en högre dos: Patienter har fått initiala doser upp till 2 mg/kg rokuroniumbromid utan att några kardiovaskulära biverkningar har observerats. Användning av en högre dos förkortar tiden till tillslag och förlänger verkningstiden (se avsnitt 5.1).

Underhållsdos

Vuxna

Den rekommenderade underhållsdosen är 0,15 mg/kg rokuroniumbromid; vid långvarig inhalationsanestesi ska detta reduceras till 0,075-0,1 mg/kg rokuroniumbromid. Underhållsdoserna ska helst ges när muskelkontraktionsamplituden har återställts till 25 % av kontrollvärdet, eller när train-of-four-stimulering (TOF) ger 2 till 3 svar.

Pediatrisk population

För barn (≥ 12 år) som väger över 35 kg är den rekommenderade intubationsdosen under rutinanestesi och vid underhållsdosering densamma som hos vuxna.

Underhållsdos är inte lämpligt för barn under 12 år eftersom undergraderingar på de förfyllda sprutorna inte medger en korrekt administrering av läkemedlet till den här populationen. Det finns två produkter med olika undergraderingar (se avsnitt 6.5). Det finns dock andra rokuroniumbromidberedningar för underhållsdosering till den här populationen.

Geriatriska patienter och patienter med lever- och/eller gallvägssjukdom och/eller njursvikt

Oavsett vilken anestesiteknik som används är den rekommenderade dosen för dessa patienter 0,075-0,1 mg/kg rokuroniumbromid.

Överviktiga patienter och patienter med obesitas:

Vid användning av rokuroniumbromid hos överviktiga patienter eller patienter med obesitas (definierat som patienter med en kroppsvikt som är 30 % eller mer över idealvikt) ska doserna minskas och beräknas baserat på idealvikt.

Kortvarig användning inom intensivvård

Trakeal intubation

Vid trakeal intubation gäller samma doseringsrekommendationer som vid kirurgiska ingrepp.

Särskilda populationer

Rocuronium Accord rekommenderas inte för att underlätta mekanisk ventilation hos pediatrika och geriatriska patienter på grund av avsaknad av data om säkerhet och effekt.

Administreringsätt

Rocuronium Accord administreras intravenöst som bolusinjektion (se avsnitt 6.6).

Användaren ska känna till de olika undergraderingarna i de två tillgängliga förfyllda sprutorna (graderingar per 0,1 ml för 5 ml-sprutan och graderingar per 0,2 ml för 10 ml-sprutan).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot rokuronium eller bromidjonen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Eftersom rokuroniumbromid orsakar förlamning av andningsmuskulaturen måste patienter som behandlas med detta läkemedel ventileras mekaniskt tills tillräcklig spontanandning har återställts. Liksom för alla muskelavslappnande medel bör en förbedömning ske för att fastställa om intubationssvårigheter kan förväntas, särskilt vid användning för snabb induktion av anestesi. Om intubationssvårigheterna leder till ett kliniskt behov av omedelbar reversering av rokuroniuminducerad neuromuskulär blockad ska användning av sugammadex övervägas.

Restkurarisering

Liksom för andra neuromuskulära blockerare har restkurarisering rapporterats vid användning av rokuroniumbromid. För att förhindra komplikationer av restkurarisering bör extubering genomföras först efter att patienten har återhämtat sig tillräckligt från den neuromuskulära blockaden. Geriatriska patienter (65 år eller äldre) kan löpa öka risk för kvarvarande neuromuskulär blockad. Andra faktorer som kan orsaka restkurarisering efter extubering i den postoperativa fasen (såsom läkemedelsinteraktioner eller patientens tillstånd) bör också beaktas. Om sugammadex eller en annan antagonist (t.ex. acetylkolinesterashämmare) inte används rutinmässigt bör användning av dessa övervägas, särskilt i de fall det är mer sannolikt att restkurarisering kommer att uppkomma (se avsnitt 4.9 och 5.1).

Anafylaxi

Anafylaktiska reaktioner kan uppkomma efter administrering av neuromuskulära blockerare (se avsnitt 4.8). Försiktighetsåtgärder för att kunna behandla sådana reaktioner ska alltid vidtas. Särskilt vid tidigare anafylaktiska reaktioner på neuromuskulära blockerare ska yttersta försiktighet iakttas, eftersom allergisk korsreaktivitet mellan neuromuskulära blockerare har rapporterats. Eftersom det är känt att neuromuskulära blockerare kan leda till frisättning av histamin, både lokalt vid injektionsstället och systemiskt, ska debut av klåda och erytem vid injektionsstället och/eller systemiska histaminoida (anafylaktiska) reaktioner alltid beaktas vid administrering av dessa läkemedel. I kliniska studier har endast en lätt ökning av genomsnittliga histaminnivåer i plasma observerats efter snabb administrering av en bolusdos på 0,3-0,9 mg/kg rokuroniumbromid.

Användning med suxametonium

Om suxametonium används för intubation bör inte rokuroniumbromid administreras förrän patienten har återhämtat sig från den neuromuskulära blockaden orsakad av suxametonium (se avsnitt 4.5).

Malign hypertermi

Eftersom rokuroniumbromid alltid används tillsammans med andra läkemedel och på grund av risken för malign hypertermi under anestesi, även i frånvaro av kända utlösande faktorer, bör läkare känna till de tidiga symtomen, bekräftande diagnos och behandling av malign hypertermi före anestesi. Djurstudier har visat att rokuroniumbromid inte är en utlösande faktor för malign hypertermi. Sällsynta fall av malign hypertermi har observerats under övervakning efter godkännande för försäljning, men orsakssambandet har inte bevisats.

Hypertensiv kris hos patienter med feokromocytom

Data efter godkännande för försäljning har identifierat fall av hypertensiv kris som har ett tidsmässigt samband med administrering av rokuronium till patienter med diagnostiserad eller latent feokromocytom. Rokuronium ska därför användas med försiktighet hos dessa patienter

Följande tillstånd kan påverka farmakokinetiken och/eller farmakodynamiken för rokuroniumbromid

Lever- och/eller gallvägssjukdom och njursvikt

Eftersom rokuronium utsöndras i urinen och gallan ska det användas med försiktighet till patienter med kliniskt relevant lever- och/eller gallvägssjukdom och/eller njursvikt. Hos dessa patientgrupper har en förlängd verkningsstid observerats vid doser på 0,6 mg/kg rokuroniumbromid (se avsnitt 4.2).

Förlängd cirkulationstid

Tillstånd vid vilka förlängd cirkulationstid uppkommer, såsom kardiovaskulära sjukdomar, hög ålder eller ödembildning associerad med en ökad distributionsvolym, kan leda till ett fördröjt tillslag. Verkningsstiden kan också förlängas till följd av minskad plasmaclearance.

Neuromuskulära sjukdomar

I likhet med andra neuromuskulära blockerare ska rokuroniumbromid användas med yttersta försiktighet till patienter med neuromuskulär sjukdom (myasthenia gravis), muskulära sjukdomar (myopatier) eller vid motoriska följdtillstånd (pares, plegi), en tid efter akut skada (ryggmärgsskada,

poliomyelit, långvarig immobilisering) eftersom svaret på neuromuskulära blockerare i dessa fall kan vara betydligt förändrat i dessa fall. Omfattningen och arten av denna förändring kan variera kraftigt. Hos patienter med myasthenia gravis eller med myastent (Eaton-Lambert) syndrom eller myopatier kan låga doser av rokuroniumbromid ha djupgående effekt. Hos patienter med motoriska följdtilstånd finns en minskad känslighet för rokuroniumbromid (ökade doser). Vid dessa tillstånd ska rokuroniumbromid titreras till behandlingssvar.

Hypotermi

Vid kirurgi under hypotermi ökar den neuromuskulärt blockerande effekten av rokuroniumbromid och verkningstiden förlängs.

Obesitas

Liksom för andra neuromuskulära blockerare kan rokuroniumbromid förlänga verkningstiden och ge en förlängd spontan återhämtningstid hos patienter med obesitas när doserna beräknas på faktisk kroppsvikt.

Hos överviktiga patienter eller patienter med obesitas (en övervikt på 30 % eller mer jämfört med idealvikten) ska doserna minskas baserat på teoretisk vikt.

Brännskador

Patienter med brännskador utvecklar resistens mot icke-depolariserande muskelavslappande medel. Dosen bör titreras till effekt.

Tillstånd som kan öka effekten av rokuroniumbromid

Hypokalemi (t.ex. efter kraftiga kräkningar, diarré och diuretikabehandling), hypermagnesemi, hypokalcemi (efter stora blodtransfusioner), hypoproteinemi, uttorkning, acidosis, hyperkapni och kakeksi.

Svåra elektrolyttrubbningar, förändrat pH-värde i blodet eller uttorkning måste således korrigeras, om möjligt före administrering av rokuroniumbromid.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 1 ml (10 mg) dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande läkemedel har visat sig påverka intensiteten och/eller verkningstiden för icke-depolariserande neuromuskulära blockerare.

Ökad effekt

- Halogenerade inhalationsanestetika förstärker den neuromuskulära blockaden av rokuroniumbromid. Effekten blir endast märkbar vid underhållsdosering (se avsnitt 4.2). Reversering av blockaden med acetylkolinesterashämmare kan också hämmas.
- Efter intubation med användning av suxametonium (se avsnitt 4.4).

Andra läkemedel

- Antibiotika: aminoglykosid- och polypeptidantibiotika, linkosamid- och acylaminopenicillinantibiotika.
- Diuretika, kinidin och dess isomer kinin, magnesiumsalter, kalciumkanalblockerare, litiumsalter, lokalanestetika (intravenöst lidokain och epiduralt bupivakain) och akut administrering av fenytoin och betablockerare.

Rekurrans har rapporterats efter postoperativ administrering av aminoglykosid-, linkosamid-, polypeptid- och acylaminopenicillinantibiotika, kinidin, kinin och magnesiumsalter (se avsnitt 4.4).

Minskad effekt

- Tidigare kronisk administrering av kortikosteroider, fenytoin eller karbamazepin.
- Proteashämmare (gabexat, ulinastatin).

- Kalciumklorid, kaliumklorid.

Variabel effekt:

- Administrering av andra icke-depolariserande neuromuskulära blockerare i kombination med rokuroniumbromid kan resultera i förstärkning eller försvagning av den neuromuskulära blockaden, beroende på administreringssekvens och vilken neuromuskulär blockerare som används.
- Suxametonium, administrerat efter rokuroniumbromid, kan orsaka förstärkning eller försvagning av den neuromuskulära blockerande effekten.

Effekt av rokuroniumbromid på andra läkemedel:

- Rokuroniumbromid i kombination med lidokain kan leda till snabbare tillslag av lidokain.

Pediatrisk population:

Inga formella interaktionsstudier har utförts. För pediatriska patienter bör de ovannämnda interaktionerna för vuxna också beaktas, samt varningar och försiktighet för användning av dessa läkemedel (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om effekten av rokuroniumbromid på fertilitet.

Graviditet

För rokuroniumbromid finns inga kliniska data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller dräktighet, embryonal-/fosterutveckling, födsel eller utveckling efter födsel.

Rokuroniumbromid ska användas med försiktighet till gravida kvinnor.

Kejsarsnitt

Hos patienter som genomgår kejsarsnitt kan rokuroniumbromid användas som en del av snabb induktion, förutsatt att inga intubationssvårigheter förväntas och att en tillräcklig dos av anestesimedel administreras eller efter intubation underlättad av suxametonium. Rokuroniumbromid, administrerat i doser på 0,6 mg/kg, har visat sig vara säkert för mödrar som genomgår kejsarsnitt. Rokuroniumbromid påverkar inte Apgar-poäng, muskeltonus hos fostret eller kardiorespiratorisk adaptation. Från blodprover från navelsträngen är det uppenbart att endast en begränsad placentapassage av rokuroniumbromid uppkommer, vilket inte leder till observation av kliniska biverkningar hos det nyfödda barnet.

Anm 1: Doser på 1,0 mg/kg har undersökts under snabb induktion av anestesi, men inte hos patienter som genomgår kejsarsnitt. Därför rekommenderas endast doser på 0,6 mg/kg hos denna patientgrupp.

Anm 2: Reversering av neuromuskulär blockad orsakad av neuromuskulära blockerare kan vara hämmad eller otillfredsställande hos patienter som behandlas med magnesiumsalter för havandeskapsförgiftning eftersom magnesiumsalter förstärker neuromuskulär blockad. Därför bör dosen av rokuroniumbromid reduceras och titreras baserat på svar i form av muskelryckningar.

Amning

Det är okänt om rokuroniumbromid utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat obetydliga nivåer av rokuroniumbromid i bröstmjolk.

Rokuroniumbromid bör endast ges till ammande kvinnor om den behandlande läkaren bedömer att fördelarna överväger riskerna. Kvinnan bör avstå från nästa amning under fem elimineringshalveringstider av rokuronium, d.v.s. i cirka 6 timmar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom rokuroniumbromid används vid generell anestesi bör vanliga försiktighetsåtgärder efter generell anestesi vidtas för ambulatoriska patienter.

4.8 Biverkningar

De vanligast förekommande biverkningarna inkluderar smärta/reaktion vid injektionsstället, förändringar i vitala funktioner och förlängd neuromuskulär blockad. Den mest frekvent rapporterade allvarliga biverkningen under övervakningen efter godkännande för försäljning är ”anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner ” och associerade symtom. Se även förklaringarna under tabellen.

MedDRA Organsystem	MedDRA föredragen term ^a		
	Mindre vanliga/sällsynta ^b ($< 1/100$, $\geq 1/10\ 000$)	Mycket sällsynta ^b ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens ^b (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet		Överkänslighet Anafylaktisk reaktion Anafylaktoid reaktion Anafylaktisk chock Anafylaktoid chock	
Centrala och perifera nervsystemet		Slapp pares	
Ögon			Dilaterade pupiller ^c Fixerade pupiller ^c
Hjärtat	Takykardi		Kounis syndrom
Blodkärll	Hypotoni	Cirkulatorisk kollaps och chock Hudrodnad	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Bronkospasm	
Hud och subkutan vävnad		Angioödem Urtikaria Utslag Erytematösa utslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelsvaghet ^d Steroidutlöst myopati ^d	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ineffektivt läkemedel Minskad läkemedelseffekt/minskat behandlingssvar Ökad läkemedelseffekt/ökat behandlingssvar Smärta vid injektionsstället Reaktion vid injektionsstället	Ansiktsödem	
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Långvarig neuromuskulär blockad Fördröjd återhämtning efter anestesi	Luftvägskomplikationer av anestesi	

^a Frekvenser har uppskattats baserat på rapporter efter godkännande för försäljning och data från den allmänna litteraturen.

^b Exakta frekvenser kan inte erhållas från data efter godkännande för försäljning. Således har rapporteringsfrekvensen delats in i tre istället för fem kategorier.

^c I samband med en eventuell ökning av permeabilitet eller försvagning av blod-hjärnbarriären.

^d Efter långvarig användning inom intensivvården.

Klasseffekter

Anafylaktiska reaktioner

Även om de är mycket sällsynta har svåra anafylaktiska reaktioner på neuromuskulära blockerare, inklusive rokuroniumbromid, rapporterats. Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner inkluderar symtom såsom bronkospasm, kardiovaskulära förändringar (t.ex. hypotoni, takykardi och cirkulatorisk kollaps/chock) samt hudförändringar (t.ex. angioödem, urtikaria). Dessa reaktioner har i vissa fall varit dödliga. På grund av den eventuella svårighetsgraden av dessa reaktioner bör de alltid beaktas, och nödvändiga försiktighetsåtgärder bör vidtas (se även avsnitt 4.4).

Histaminfrisättning och histaminoida reaktioner

Eftersom det är känt att neuromuskulära blockerare kan orsaka frisättning av histamin, både lokalt vid injektionsstället och systemiskt, ska debut av klåda och erytem vid injektionsstället och/eller systemiska histaminoida (anafylaktoida) reaktioner alltid beaktas vid administrering av dessa läkemedel (se även ovan under "Anafylaktiska reaktioner").

I kliniska studier har endast en lätt ökning av genomsnittliga histaminnivåer i plasma observerats efter snabb administrering av en bolusdos på 0,3-0,9 mg/kg rokuroniumbromid.

I rapporter efter godkännande för försäljning har överkänslighet observerats för rokuronium och för rokuronium-sugammadex-komplexet.

Långvarig neuromuskulär blockad

Den vanligaste biverkningen av neuromuskulära blockerare som klass är förlängning av läkemedlets farmakologiska effekt utöver den tidsperiod som är nödvändig. Denna kan variera från skelettmuskelsvaghet till djup och långvarig förlamning av skelettmuskulaturen som leder till andningssvikt eller apné.

Lokala reaktioner vid injektionsstället

Smärta vid injektion har rapporterats vid snabb induktion av anestesi, särskilt när patienten ännu inte har förlorat medvetandet helt, och särskilt när propofol används som induktionsmedel. I kliniska studier har smärta vid injektion observerats hos 16 % av patienterna som genomgått snabb induktion av anestesi med propofol och hos mindre än 0,5 % av patienterna som genomgått snabb induktion av anestesi med fentanyl och tiopental.

Pediatrisk population

En metaanalys av 11 kliniska studier på pediatrika patienter (n = 704) med rokuroniumbromid (upp till maximalt 1 mg/kg) visade att takykardi förekom som en biverkning med en frekvens på 1,4 %.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Vid överdosering och förlängd neuromuskulär blockad måste patienten fortsätta att ventileras och sederas. I en sådan situation finns det två alternativ för att reversera den neuromuskulära blockaden:

- (1) Hos vuxna kan sugammadex användas för att reversera intensiv (total) och djup blockad. Doseringen av sugammadex beror på intensiteten av den neuromuskulära blockaden.
- (2) En acetylkolinesterashämmare (t.ex. neostigmin, edrofonium, pyridostigmin) eller sugammadex kan användas när spontan återhämtning har påbörjats och bör administreras i rätt dos. Denna administrering vägleds av data från den instrumentella övervakningen av kurariseringen, framför allt av förekomsten av 4 tydliga svar på tummens adduktor efter en stimulering i train-of-four. Om administrering av en acetylkolinesterashämmare inte lyckas häva de neuromuskulära effekterna av rokuroniumbromid, måste ventilation fortsätta tills spontan andning återställs. Upprepad administrering av en acetylkolinesterashämmare kan vara farlig.

I djurstudier observerades en svårt försämrad kardiovaskulär funktion, som slutligen ledde till hjärtsvikt, först vid en kumulativ dos på $750 \times \text{ED}_{90}$ (135 mg/kg rokuroniumbromid).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Muskelavslappnande medel, perifert verkande, övriga kvartära ammoniumföreningar, ATC-kod: M03AC09.

Verkningsmekanism

Rocuronium Accord (rokuroniumbromid) är en icke-depolariserande neuromuskulär blockerare med kort tillslagstid. Det har alla de farmakologiska egenskaper som är karakteristiska för denna läkemedelsklass (kurareliknande). Det blockerar kompetitivt de kolinerga nikotinreceptorerna vid motorändplattan. Denna effekt motverkas av acetylkolinesterashämmare som neostigmin, edrofonium och pyridostigmin.

Farmakodynamisk effekt

ED_{90} (dosen som krävs för att ge 90 % försvagning av tummens ryckrespons vid stimulering av ulnarnerven) vid intravenös anestesi är cirka 0,3 mg/kg rokuroniumbromid. ED_{95} hos nyfödda och spädbarn är lägre än hos vuxna och barn (0,25; 0,35 respektive 0,40 mg/kg).

Den kliniska verkningstiden (tiden mellan administrering och återhämtning av ryckhöjden till 25 % av kontrollvärdet) vid en dos på 0,6 mg/kg rokuroniumbromid är 30-40 minuter. Den totala verkningstiden (tid till spontan återhämtning av ryckhöjden till 90 % av kontrollvärdet) är 50 minuter.

Den genomsnittliga tiden till spontan återhämtning från 25 % till 75 % av kontrollvärdet efter en bolusdos på 0,6 mg/kg rokuroniumbromid är 14 minuter. Vid en lägre dos på 0,3-0,45 mg/kg rokuroniumbromid ($1-1,5 \times \text{ED}_{90}$), kommer tillslaget senare och verkningstiden blir kortare. Vid en högre dos på 2 mg/kg är verkningstiden 110 minuter.

Intubation under rutinanestesi

Inom 60 sekunder efter intravenös administrering av en dos på 0,6 mg/kg rokuroniumbromid ($2 \times \text{ED}_{90}$ under intravenös anestesi) kan adekvata intubationsförhållanden uppnås hos nästan alla patienter, med intubationsförhållanden klassificerade som utmärkta i 80 % av fallen. Inom 2 minuter efter administrering av denna dos uppnås en allmän muskelpares som är adekvat för alla typer av ingrepp. Efter administrering av 0,45 mg/kg rokuroniumbromid uppnås acceptabla intubationsförhållanden efter 90 sekunder.

Snabb induktion

Vid snabb induktion av anestesi med propofol eller fentanyl/tiopental uppnås acceptabla intubationsförhållanden inom 60 sekunder hos 93 % respektive 96 % av patienterna efter administrering av en dos på 1 mg/kg rokuroniumbromid.

Inom dessa grupper klassificeras intubationsförhållandena som utmärkta i 70 % av fallen.

Den kliniska verkningstiden för denna dos är ungefär 1 timme, varefter den neuromuskulära blockaden kan reverseras säkert. Efter administrering av en dos på 0,6 mg/kg rokuroniumbromid uppnås

acceptabla intubationsförhållanden inom 60 sekunder hos 81 % och 75 % av patienterna som genomgår snabb induktion av anestesi med propofol respektive fentanyl/tiopental.

Pediatrik population

Den genomsnittliga tillslagstiden hos spädbarn, småbarn och barn vid en intubationsdos på 0,6 mg/kg är något kortare än hos vuxna. En jämförelse mellan de olika pediatrika åldersgrupperna visade att den genomsnittliga tillslagstiden hos nyfödda och ungdomar (1 minut) är något längre än hos spädbarn, småbarn och barn (0,4; 0,6 respektive 0,8 minuter).

Verkningstiden och tiden till återhämtning är normalt kortare hos barn än hos spädbarn och vuxna. En jämförelse mellan de olika pediatrika åldersgrupperna visade att den genomsnittliga tiden till återkomst av T_3 var förlängd hos nyfödda och spädbarn (56,7 respektive 60,7 minuter) jämfört med småbarn, barn och ungdomar (45,4; 37,6 respektive 42,9 minuter).

Genomsnittlig (SD) tillslagstid och klinisk verkningstid efter en initial intubationsdos* på 0,6 mg/kg rokuroniumbromid under (underhålls-) anestesi med sevofluran/dikväveoxid och isofluran/dikväveoxid (pediatrika patienter)

	Tid till maximal blockad** (min)	Tid till återkomst av T_3** (min)
Nyfödda (0-27 dagar)	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n = 9
Spädbarn (28 dagar- 2 månader) n = 11	0,44 (0,19) n = 10	60,71 (16,52)
Småbarn (3 månader- 23 månader) n = 28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n = 27
Barn (2-11 år) n = 34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
Ungdomar (12-17 år) n = 31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n = 30

* Dos rokuroniumbromid administrerad inom 5 sekunder

** Beräknad från slutet av administreringen av intubationsdosen med rokuronium

Geriatriska patienter och patienter med lever- och/eller gallvägssjukdom och/eller nedsatt njurfunktion

Verkningstiden för underhållsdoser på 0,15 mg/kg rokuroniumbromid kan vara något förlängd vid enfluran- och isoflurananestesi hos äldre patienter och hos patienter med lever- eller njursjukdom (cirka 20 minuter) jämfört med patienter med normalt fungerande exkretionsorgan under intravenös anestesi (cirka 13 minuter) (se avsnitt 4.2). Vid upprepade underhållsdoser enligt rekommendationer har ingen ackumulering av effekter (progressiv förlängning av verkningstiden) observerats.

Intensivvård

Efter långvarig kontinuerlig infusion inom intensivvård beror tiden för återhämtning av TOF-kvoten till 0,7 på den neuromuskulära blockadens djup vid slutet av infusionen. Efter kontinuerlig infusion under 20 timmar eller mer är mediantiden (intervall) mellan återkomst av T_2 vid TOF-stimulering och återhämtning av TOF-kvoten till 0,7 cirka 1,5 (1-5) timmar hos patienter utan multipel organsvikt och 4 (1-25) timmar hos patienter med multipel organsvikt.

Kardiovaskulär kirurgi

Hos patienter som genomgår kardiovaskulär kirurgi är de vanligaste kardiovaskulära förändringarna under tillslaget av maximal blockad vid doser på 0,6-0,9 mg/kg rokuroniumbromid en liten och kliniskt obetydlig ökning av hjärtfrekvensen upp till 9 % och en ökning av det genomsnittliga arteriella blodtrycket upp till 16 % från kontrollvärdena.

Antagonism av den muskelavslappande effekten

Effekten av rokuroniumbromid kan motverkas antingen med sugammadex eller med acetylkolinesterashämmare (neostigmin, pyridostigmin eller edrofonium).

Sugammadex kan ges för rutinmässig reversering (vid 1-2 posttetaniska mätningar till återkomst av T_2) eller för omedelbar reversering (3 minuter efter administrering av rokuroniumbromid).

Acetylkolinesterashämmare kan administreras vid återkomst av T_2 eller de första tecknen på klinisk återhämtning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering av en enstaka bolusdos av rokuroniumbromid sker plasmakoncentrationens tidsförlopp i tre exponentiella faser. Hos vuxna är den genomsnittliga (95 % konfidensintervall) elimineringshalveringstiden 73 (66-80) minuter, den (skenbara) distributionsvolymen vid steady-state är 203 (193-214) ml/kg och plasmaclearance är 3,7 (3,5-3,9) ml/kg/min.

Rokuroniumbromid utsöndras via urin och galla. Utsöndring via urin är cirka 40 % inom 12-24 timmar. Efter administrering av en radiomärkt dos rokuroniumbromid var den genomsnittliga utsöndringen av radiomärkningen i genomsnitt 47 % i urin och 43 % i avföring efter 9 dagar. Cirka 50 % återfinns som oförändrad rokuronium.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för rokuroniumbromid hos pediatrika patienter (n = 146) i åldern 0 till 17 år analyserades med hjälp av en populationsanalys av poolade farmakokinetiska dataset från två kliniska studier, där anestesi inducerades med sevofluran och underhölls med isofluran/dikväveoxid. Alla farmakokinetiska parametrar visade sig vara linjärt proportionella mot kroppsvikten, vilket demonstreras av en liknande clearance (l/kg/h). Distributionsvolymen (l/kg) och elimineringshalveringstiden (timmar) minskar med åldern (år). De farmakokinetiska parametrarna för typiska pediatrika patienter inom varje åldersgrupp sammanfattas nedan:

Uppskattade farmakokinetiska parametrar (genomsnittlig [SD]) för rokuroniumbromid hos typiska pediatrika patienter vid användning av sevofluran och dikväveoxid (induktion) samt isofluran/dikväveoxid (underhållsanestesi)

Farmakokinetiska parametrar	Patientålder				
	Fullgångna spädbarn (0-27 dagar)	Spädbarn (28 dagar-2 månader)	Småbarn (3-23 månader)	Barn (2-11 år)	Ungdomar (12-17 år)
CL (l/kg/h)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Distributionsvolym (l/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
$t_{1/2\beta}$ (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

Geriatriska patienter och patienter med lever- och/eller gallvägssjukdom och/eller njursvikt

I kontrollerade studier minskade plasmaclearance hos äldre patienter och patienter med njursvikt, även om detta i de flesta studier inte nådde statistisk signifikans. Hos patienter med leversvikt förlängdes den genomsnittliga elimineringshalveringstiden med 30 minuter och genomsnittlig plasmaclearance minskade med 1 ml/kg/min (se avsnitt 4.2).

Intensivvård

Efter kontinuerlig infusion under 20 timmar eller mer för att underlätta mekanisk ventilation, förlängdes den genomsnittliga elimineringshalveringstiden och den genomsnittliga (skenbara) distributionsvolymen vid steady-state ökade. Stor variation mellan patienter har påvisats i kliniska studier, beroende på arten och omfattningen av (multipel) organsvikt och patientens tillstånd. Hos patienter med multipel organsvikt är den genomsnittliga ($\pm$ SD) elimineringshalveringstiden 21,5 ($\pm$ 3,3) timmar, den (skenbara) distributionsvolymen under steady-state-förhållanden är 1,5 ($\pm$ 0,8) l/kg och plasmaclearance är 2,1 ($\pm$ 0,8) ml/kg/min.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter i icke-kliniska studier observerades endast vid exponeringar som ansågs vara tillräckligt mycket högre än den maximala exponeringen för människor. Detta tyder på liten relevans för klinisk användning.

Det finns ingen lämplig djurmodell som kan efterlikna den vanligtvis extremt komplexa kliniska situationen hos en intensivvårdspatient. Därför baseras säkerheten för Rocuronium Accord vid användning för att underlätta mekanisk ventilation på intensivvårdsavdelning främst på resultat från kliniska studier.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumacetattrihydrat
Koncentrerad ättiksyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Rokuroniumbromid är fysiskt inkompatibelt med följande läkemedelslösningar: amfotericin, amoxicillin, azatioprin, cefazolin, kloxacillin, dexametason, diazepam, enoximon, erytromycin, famotidin, furosemid, hydrokortisonnatriumsuccinat, insulin, intralipid, metohexital, metylprednisolon, prednisolonnatriumsuccinat, tiopental, trimetoprim och vankomycin.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad spruta
2 år

Efter öppnandet måste läkemedlet användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).

Förvaring utanför kylskåp: Rokuroniumbromid injektion kan också förvaras utanför kylskåp vid en temperatur på upp till 30 °C i högst 12 veckor och ska därefter kasseras. Läkemedlet ska inte läggas tillbaka i kylskåpet efter att det har förvarats utanför kylskåp. Förvaringsperioden får inte överstiga hållbarheten.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml förfylld spruta av klart glas med spetslock, kolvstopp (grå bromobutylgummipropp) och kolvstång (polypropen). Graderingar per 0,1 ml finns på sprutans cylinder.

10 ml förfylld spruta av klart glas med spetslock, kolvstopp (grå bromobutylgummipropp) och kolvstång (polypropen). Graderingar per 0,2 ml finns på sprutans cylinder.

Förpackningsstorlek: en förfylld spruta

Den förfyllda sprutan levereras utan nål, förpackad i en ytterförpackning av plast (twist box).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den förfyllda sprutan är endast avsedd att användas på en patient.

Läkemedlet ska inspekteras visuellt med avseende på förekomst av partiklar och missfärgning före administrering. Endast en klar färglös till svagt brungul lösning som är fri från partiklar ska användas.

Använd inte detta läkemedel om du noterar tydliga tecken på försämring.

Den förfyllda sprutan är inte lämplig för sprutpumpar. Den förfyllda sprutan är ett läkemedel som är klart för administrering, det är inte lämpligt för spädning i en infusionspåse.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

62215

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-10-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-10