

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rocuronium B. Braun 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg rokuroniumbromid.

En ampull med 5 ml innehåller 50 mg rokuroniumbromid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös till ljusbrun lösning.

Lösningens pH: 3,8–4,2

Osmolalitet: 270–310 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rokuroniumbromid är indicerat för vuxna och pediatrika patienter (från fullgångna nyfödda till ungdomar, 0 till < 18 år) som komplement till generell anestesi för att underlätta trakealintubation vid rutininduktion samt för att ge skelettmuskelavslappning under kirurgi.

Hos vuxna är rokuroniumbromid också indicerat för att underlätta trakealintubation vid snabbinduktion samt som tilläggsmedicinering på intensivvårdsavdelningar för att underlätta intubering och mekanisk ventilation för korttidsbehandling.

Se även avsnitt 4.2 och 5.1.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Som med andra substanser med neuromuskulär blockerings effekt, skall dosen av rokuroniumbromid anpassas individuellt för varje patient. Anestesimetod, beräknad operationstid, sederingsmetod, förväntad duration av mekanisk ventilering, eventuella interaktioner med andra läkemedel som administreras samtidigt samt patientens tillstånd skall tas med i bedömningen när dosen bestäms. Bruk av vederbörlig neuromuskulär övervakningsteknik rekommenderas för bedömning av neuromuskulär blockad och återhämtning.

Kirurgiska ingrepp

Inhalationsanestesimedel förstärker effekten av den neuromuskulära blockaden av rokuroniumbromid. Förstärkningen blir kliniskt relevant under anestesi när en viss vävnadskoncentration av de flyktiga ämnena uppnås. Följaktligen bör ändringar i doseringen av rokuroniumbromid vid inhalationsanestesi göras genom administrering av mindre underhållsdoser med längre intervall eller genom långsammare infusionshastighet vid långvariga ingrepp (längre än 1 timme).

Vuxna

Till vuxna patienter kan följande doseringsrekommendationer tjäna som riktlinje för trakealintubation och muskelrelaxering vid korta till långvariga kirurgiska ingrepp samt för bruk vid intensivvårdsavdelningar. Detta läkemedel är endast avsedd för engångsbruk.

Trakealintubation:

Standardintubationsdos vid rutinanestesi är 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt, vilket ger adekvata intuberingsförhållanden inom loppet av 60 sekunder hos nästan alla patienter. En dos på 1,0 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt rekommenderas för att underlätta förhållandena vid trakealintubation vid snabbinduktionsanestesi, vilket också ger adekvata intuberingsförhållanden inom loppet av 60 sekunder hos nästan alla patienter. Om dosen 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt används vid snabbinduktionsanestesi, rekommenderas att patienten intuberas 90 sekunder efter administrering av rokuroniumbromid.

Underhållsdosering:

Rekommenderad underhållsdos är 0,15 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt. Vid långvarig inhalationsanestesi skall dosen minskas till 0,075–0,1 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt. Underhållsdoserna bör helst ges när muskelkontraktionsamplituden har återhämtat sig till 25 % av kontrollamplituden eller när train-of-four stimulering (TOF) ger 2 till 3 svar.

Kontinuerlig infusion:

Om rokuroniumbromid administreras som kontinuerlig infusion rekommenderas initialt en bolusdos på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt och när den neuromuskulära blockaden börjar avta påbörjas tillförseln av infusionen. Infusionshastigheten skall justeras så att kontraktionskraften kvarstår vid 10 % av kontrollamplituden eller så att 1 till 2 responser visas vid TOF-stimulering.

Hos vuxna patienter som får intravenös anestesi är infusionshastigheten som krävs för att upprätthålla neuromuskulär blockad på denna nivå mellan 0,3–0,6 mg/kg/h. Vid inhalationsanestesi är infusionshastigheten 0,3–0,4 mg/kg/h.

Kontinuerlig övervakning av den neuromuskulära blockaden är nödvändig, eftersom den krävda infusionshastigheten varierar beroende på patienten och den tillämpade anestesimetoden.

Dosering för gravida patienter:

För patienter som genomgår kejsarsnitt rekommenderas endast en dos på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt, eftersom dosen på 1,0 mg per kg inte har undersökts i denna patientgrupp.

Upphävande av neuromuskulär blockad som inducerats av neuromuskulära blockerare kan hämmas eller vara otillräcklig hos patienter som får magnesiumsalter för behandling av havandeskapsförgiftning, eftersom magnesiumsalter ökar den neuromuskulära blockaden. Därför bör dosen rokuroniumbromid minskas och titreras enligt kontraktionskraften.

Pediatrisk population:

Till nyfödda (0–27 dagar), spädbarn (28 dagar till ≤ 2 månader), småbarn (3–23 månader), barn (2–11 år) och ungdomar (12 till ≤ 17 år) är den rekommenderade intubationsdosen under rutinanestesi och underhållsdosen densamma som för vuxna.

Verkningstiden för en enkel intubationsdos är dock längre hos nyfödda och spädbarn än hos barn (se avsnitt 5.1).

Inhalationshastigheten är vid kontinuerlig infusion hos pediatriska patienter, med undantag för barn, densamma som för vuxna. För barn kan en högre infusionshastighet vara nödvändig.

Följaktligen rekommenderas samma initiala infusionshastighet till barn som för vuxna och denna bör sedan justeras för att hålla kontraktionskraften vid 10 % av kontrollamplituden eller så att 1 till 2 responser visas vid TOF-stimulering under ingreppet.

Erfarenhet av rokuroniumbromid vid snabbinduktion hos pediatriska patienter är begränsad.

Rokuroniumbromid rekommenderas därför inte vid snabbinduktion för att underlätta trakealintubation hos pediatriska patienter.

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

Standardintubationsdosen för geriatriska patienter och patienter med lever- och/eller gallsjukdom och/eller njursvikt vid rutinanestesi är 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt. Dosen 0,6 mg/kg kroppsvikt bör övervägas vid snabbinduktionsanestesi hos patienter för vilka förlängd verkningstid kan förväntas. Det kan dock inträffa att adekvata intuberingsförhållanden inte uppnås förrän 90 sekunder efter administrering av rokuroniumbromid. Oavsett använd anestesimetod är den rekommenderade underhållsdosen för dessa patienter 0,075–0,1 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt och den rekommenderade infusionshastigheten 0,3–0,4 mg/kg/h (se även Kontinuerlig infusion).

Överviktiga och kraftigt överviktiga patienter:

Till överviktiga eller kraftigt överviktiga patienter (definierade som patienter med en kroppsvikt som ligger 30 % eller mer över ideal kroppsvikt) skall dosen minskas genom att beakta ideal kroppsvikt.

Intensivvårdsåtgärder

Trakealintubation

För trakealintubation bör samma doser användas som beskrivs ovan under kirurgiska ingrepp.

Administreringssätt

Intravenös användning

Rokuroniumbromid administreras intravenöst (i.v.) antingen som en bolusinjektion eller som kontinuerlig infusion (för mer information, se även avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Rokuroniumbromid är kontraindicerat vid överkänslighet mot rokuronium eller bromidjoner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Rokuroniumbromid bör administreras endast av erfaren personal som är insatt i användningen av neuromuskulära blockerare. Adekvata hjälpmedel och personal för endotrakealintubation och artificiell ventilation bör finnas tillgängliga för omedelbart bruk.

Eftersom rokuroniumbromid orsakar förlamning av andningsmuskulaturen måste patienter som behandlas med denna aktiva substans ventileras tills tillräcklig spontan andning återställs. Som med andra neuromuskulärt blockerande medel är det viktigt att förutse intubationssvårigheter, särskilt då preparatet används som en del av snabbinduktionsanestesi.

Liksom för andra neuromuskulärt blockerande medel har restkurarisering rapporterats för Rocuronium B. Braun. För att förhindra komplikationer till restkurarisering rekommenderas att extubering genomförs först sedan patienten återhämtat sig tillräckligt från neuromuskulär blockad. Andra faktorer som kan orsaka restkurarisering efter extubering i den postoperativa fasen (såsom läkemedelsinteraktioner eller patientens tillstånd) bör också beaktas. Om reverserande medel inte hör till rutinmässig klinisk praxis bör användning av sugammadex, acetylkolinesterashämmare eller något annat reverserande medel övervägas, särskilt i de fall där restkurarisering mer sannolikt kan inträffa.

Det är nödvändigt att försäkra sig om att patienten andas spontant, djupt och regelbundet innan patienten förflyttas från operationssalen efter anestesi.

Anafylaktiska reaktioner (se ovan) kan uppträda efter tillförsel av neuromuskulärt blockerande medel. Beredskap att behandla sådana reaktioner måste därför alltid finnas. Speciell försiktighet skall iakttas särskilt i fall av tidigare anafylaktiska reaktioner på neuromuskulärt blockerande medel, eftersom allergisk korsreaktivitet till neuromuskulärt blockerande medel har rapporterats.

Doser över 0,9 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt kan öka hjärtfrekvensen. Denna effekt kan motverka bradykardi som orsakas av övriga anestesimedel eller vagal stimulering.

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.

Generellt har förlängd paralys och/eller svaghet i skelettmuskulatur noterats efter långtidsanvändning av muskelrelaxerande medel i intensivvårdsavdelningar. För att kunna förebygga eventuell förlängning av neuromuskulär blockad och/eller överdos rekommenderas starkt att neuromuskulär transmission övervakas under hela administreringstiden. Dessutom bör patienterna få tillräcklig smärtlindring och sedering. Fortsättningsvis bör muskelrelaxerande medel titreras enligt behandlingssvar för den individuella patienten. Detta bör utföras av eller under uppsikt av erfarna läkare med kunskap om dessa läkemedels effekter och vederbörliga neuromuskulära övervakningsmetoder.

Myopati har regelbundet rapporterats efter långvarig samtidig tillförsel av icke-depolariserande neuromuskulära blockerare och kortikosteroider. Därför bör perioden, då dessa läkemedel administreras samtidigt begränsas så mycket som möjligt (se avsnitt 4.5).

Om suxameton används för intubation bör man avvakta administrering av rokuronium tills patienten kliniskt har återhämtat sig från den neuromuskulära blockeringen som inducerats av suxameton.

Följande tillstånd kan påverka farmakokinetiken och/eller farmakodynamiken av rokuroniumbromid:

Lever- och/eller gallvägssjukdom och njursvikt

Rokuroniumbromid utsöndras i urin och galla. Därför bör det användas med försiktighet för patienter med kliniskt betydelsefull lever- och/eller gallvägssjukdom och/eller njursvikt. I dessa patientgrupper har förlängd verkningstid observerats med doser på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt.

Förlängd cirkulation

Tillstånd med förlängd cirkulationstid såsom kardiovaskulära sjukdomar, hög ålder eller ödematösa tillstånd som ökar distributionsvolymen kan bidra till att effekten börjar långsammare. Verkningstiden kan även förlängas på grund av minskad plasmaclearance.

Neuromuskulär sjukdom

Som andra neuromuskulärt blockerande substanser skall rokuroniumbromid användas med yttersta försiktighet till patienter med neuromuskulär sjukdom eller efter poliomyelit, eftersom effekten av neuromuskulära blockerare kan vara betydligt förändrad. Omfattningen och riktningen på denna förändring kan variera kraftigt. Hos patienter med myasthenia gravis eller med myastent (Eaton-Lambert) syndrom kan små doser av rokuroniumbromid ha kraftig effekt och dosen av rokuroniumbromid bör titreras enligt behandlingssvar.

Hypotermi

Under operationer som utförs under hypotermi-tillstånd ökar den neuromuskulärt blockerande effekten av rokuroniumbromid och verkningstiden förlängs.

Kraftig övervikt

Som andra neuromuskulärt blockerande substanser kan rokuroniumbromid förlänga verkningstiden och ge en förlängd återhämtning hos kraftigt överviktiga patienter om administrerad dos beräknats utifrån den faktiska kroppsvikten.

Brännskador

Det är känt att patienter med brännskador kan utveckla resistens mot icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande medel. Därför rekommenderas att dosen titreras enligt behandlingssvaret.

Tillstånd som kan öka effekten av rokuroniumbromid

Hypokalemi (t.ex. efter kraftiga kräkningar, diarré eller behandling med diuretika), hypermagnesemi, hypokalcemi (efter stora blodtransfusioner), hypoproteinemi, dehydrering, acidosis, hyperkapni och kakexi. Svåra elektrolytstörningar, förändringar av blodets pH eller dehydrering bör därför korrigeras om möjligt.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande läkemedel har visat sig påverka omfattningen och/eller varaktigheten av effekten av icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande substanser:

Effekten av andra läkemedel på rokuroniumbromid:

Förstärkt effekt:

- halogenerade inhalationsanestetika förstärker den neuromuskulärt blockerande effekten av rokuroniumbromid. Effekten visar sig enbart vid underhållsdosering (se även avsnitt 4.2). Reversering av blockaden med acetylkolinesterashämmare kan också hämmas.
- höga doser av: tiopental, metohexital, ketamin, fentanyl, gammahydroxibutyrat, etomidat och propofol
- efter intubering med suxameton (se avsnitt 4.4).
- långvarig samtidig tillförsel av kortikosteroider och rokuronium inom intensivvården kan resultera i förlängd varaktighet av neuromuskulär blockad eller myopati (se avsnitt 4.4. och 4.8).

Övriga läkemedel:

- antibiotika: aminoglykosider, linkosamider (t.ex. linkomycin och klindamycin), polypeptidantibiotika, acylaminopenicillinantibiotika, tetracykliner, höga doser metronidazol.
- diuretika, kinidin och dess isomer kinin, protamin, adrenerga blockerande medel, magnesiumsalter, kalciumkanalblockerare, litiumsalter och lokala anestetika (lidokain intravenöst, bupivakain epiduralt) och akut administrering av fenytoin eller betareceptorblockerande medel.

Rekurerisering har rapporterats efter postoperativ administrering med:

aminoglykosid-, linkosamid-, polypeptid- och acylamino-penicillin-antibiotika, kinidin, kinin och magnesiumsalter (se avsnitt 4.4).

Minskad effekt:

- neostigmin, edrofonium, pyridostigmin, aminopyridinderivat
- tidigare långvarig administrering av fenytoin eller karbamazepin
- proteashämmare

Varierande effekt:

Administrering av övriga icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande läkemedel som ges samtidigt med rokuroniumbromid kan försvaga eller förstärka den neuromuskulära blockaden beroende på i vilken ordning de administreras och vilket neuromuskulärt blockerande medel som används. Suxameton som ges efter tillförsel av rokuroniumbromid kan förstärka eller försvaga den neuromuskulärt blockerande effekten av rokuroniumbromid.

Effekten av rokuronium på andra läkemedel:

Användning i kombination med lidokain kan resultera i snabbare tillslagstid för lidokain.

Pediatrisk population

Inga formella interaktionsstudier har utförts. De interaktioner som nämns ovan för vuxna under Varningar och försiktighet (se avsnitt 4.4.) ska beaktas även för pediatriska patienter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns endast begränsade data från användning av rokuroniumbromid till gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Rokuroniumbromid ska endast ges till gravida kvinnor då det är strikt nödvändigt och om behandlande läkare bedömer att nyttan är större än riskerna.

Kejsarsnitt

Hos patienter som genomgår kejsarsnitt kan rokuroniumbromid användas som en del av en snabbinduktionsteknik, under förutsättning att inga intubationssvårigheter förväntas och att en tillräcklig dos anestetikum har getts eller efter intubation med suxameton.

Användning av rokuroniumbromid under kejsarsnitt med doser på 0,6 mg per kg kroppsvikt har visats vara säker. Det påverkar inte Apgar-poäng, fostrets muskeltonus eller den kardiorespiratoriska adaptationen. På basis av blodprov från navelsträngen framgår att endast en begränsad mängd rokuroniumbromid passerar placentan, vilket inte leder till observation av kliniska biverkningar hos nyfödda spädbarn.

Obs 1: doser på 1,0 mg per kg har undersökts under snabbinduktion av anestesi, men inte hos patienter som genomgår kejsarsnitt.

Obs 2: Reversering av neuromuskulär blockad som inducerats av neuromuskulärt blockerande medel kan hindras eller vara otillräcklig hos patienter som får magnesiumsalter mot graviditetsförgiftning eftersom magnesiumsalter ökar neuromuskulär blockad. Hos dessa patienter ska därför dosen av rokuroniumbromid minskas och titreras efter muskelryckningssvar.

Amning

Det är okänt om rokuroniumbromid/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Övriga läkemedel av denna klass passerar endast i liten mängd över i modersmjolk och visar lågt upptag hos barnet som ammas. Djurstudier har visat att obetydliga nivåer av rokuroniumbromid utsöndras i bröstmjolk.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med rokuroniumbromid efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data avseende rokuroniumbromids effekt på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rokuroniumbromid har påtagliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Användning av potentiellt farliga maskiner samt bilkörning under de första 24 timmarna efter fullständig återhämtning från den neuromuskulära blockaden som rokuroniumbromid framkallat rekommenderas inte. Eftersom rokuroniumbromid används som ett komplement till generell anestesi bör sedvanliga försiktighetsåtgärder efter generell anestesi vidtas för rörliga patienter.

4.8 Biverkningar

Frekvensen för biverkningarna klassificeras i följande kategorier:

Mindre vanliga/sällsynta	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/100$)
Mycket sällsynta	($< 1/10\ 000$)
Ingen känd frekvens	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

Frekvensen är uppskattningar härledda från rapporter från klinisk användning och data från litteraturen. Data från klinisk användning ger inte några exakta uppgifter om förekomst. Av denna anledning rapporteras frekvensen endast i två olika kategorier i stället för fem.

De vanligaste biverkningarna är smärta/reaktion vid injektionsstället, förändring i vitala funktioner och förlängd neuromuskulär blockad. De mest frekvent rapporterade allvarliga biverkningarna vid klinisk användning är anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner och där tillhörande symtom. Se också nedanstående förklaring.

Immunsystemet

Mycket sällsynta:

- överkänslighet
- anafylaktisk reaktion*
- anafylaktoid reaktion*
- anafylaktisk shock
- anafylaktoid shock

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket sällsynta:

- slapp paralys

Ögon

Ingen känd frekvens:

- mydriasis, fixerade pupiller (i samband med eventuell ökad genomsläpplighet eller försvagning av blod-hjärnbarriären)

Hjärtat

Mindre vanliga/sällsynta:

- takykardi

Ingen känd frekvens:

- Kounis syndrom

Blodkärl

Mindre vanliga/sällsynta:

- hypotoni

Mycket sällsynta:

- cirkulatorisk kollaps och chock
- värmevallningar

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta:

- bronkospasm

Ingen känd frekvens:

- apné
- respiratorisk svikt

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta:

- hudutslag, erytematöst hudutslag
- angioneurotisk ödem
- urtikaria
- klåda
- exantern

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mycket sällsynta:

- svaghet i skelettmuskler (efter längre tids användning i intensivvården)

- steroid myopati (efter längre tids användning i intensivvården) (se avsnitt 4.4)

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket sällsynta:

- ansiktsödem

Mindre vanliga/sällsynta:

- utebliven effekt
- minskad effekt/minskat behandlingssvar
- ökad effekt/ökat behandlingssvar
- smärta vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället*

Undersökningar

Mycket sällsynta:

- ökad histaminnivå*

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Mycket sällsynta:

- luftvägskomplikationer efter narkos

Mindre vanliga/sällsynta:

- förlängd neuromuskulär blockad*
- fördröjd återhämtning efter narkos

Pediatrik population

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

***Ytterligare information om särskilda biverkningar**

Anafylaktisk reaktion

Allvarliga anafylaktiska reaktioner på neuromuskulärt blockerande medel, inklusive rokuroniumbromid, har rapporterats i mycket sällsynta fall. Tecken och symtom vid anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner är t ex bronkospasm, kardiovaskulära förändringar (t ex hypotension, takykardi, cirkulatorisk kollaps – chock) och hudförändringar (t ex angioödem, urtikaria). Dessa reaktioner har i vissa fall varit fatala. På grund av den möjliga allvarlighetsgraden av dessa reaktioner bör man alltid förutsätta att de kan inträffa och vidta nödvändiga försiktighetsåtgärder.

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

Lokal reaktion vid injektionsstället

Vid snabbinduktionsanestesi har smärta vid injektionsstället rapporterats, detta framför allt då patienten ännu inte helt förlorat medvetandet och i synnerhet då propofol använts som induktionsmedel. I kliniska studier angav 16 % av patienterna som genomgick snabbinduktionsanestesi med propofol smärta vid injektionsstället. Motsvarande siffra för patienter som genomgick snabbinduktionsanestesi med fentanyl och tiopental var mindre än 0,5 %.

Ökad histaminnivå

Eftersom neuromuskulärt blockerande substanser är kända för att kunna inducera histaminfrisättning både lokalt vid injektionsstället och systemiskt, bör risken för utveckling av klåda och erytematösa reaktioner på injektionsstället och/eller generaliserade histaminliknande (anafylaktoida) reaktioner (se också under anafylaktiska reaktioner) alltid beaktas när dessa läkemedel ges.

I kliniska studier har endast lätt ökning av genomsnittliga histaminnivåer i plasma observerats efter snabb bolusadministrering av 0,3–0,9 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt.

Förlängd neuromuskulär blockad

Den vanligaste biverkningen av icke-depolariserande blockerande substanser som grupp är förlängning av läkemedlets farmakologiska effekt utöver den tidsperiod som är nödvändig. Denna kan variera från svaghet i skelettmuskler till djup och förlängd skelettmuskelparalys som leder till andningsinsufficiens eller apné.

Myopati

Myopati har rapporterats vid användning av olika neuromuskulärt blockerande substanser på intensivvårdsavdelning i kombination med kortikosteroider (se avsnitt 4.4).

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

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Huvudsakligt symtom vid överdosering är förlängd neuromuskulär blockad.

I djurstudier förekom kraftig depression av den kardiovaskulära funktionen som ytterst ledde till hjärtkollaps inte förrän en kumulativ dos på 750 x ED₉₀ (135 mg per kg kroppsvikt) administrerades.

Behandling

Vid eventuell överdosering och förlängd neuromuskulär blockad skall man fortsätta ventilera patienten och sederingen fortsätta. I en sådan situation finns två alternativ för att reversera blockaden: (1) Hos vuxna kan sugammadex användas för reversering av kraftig och djup neuromuskulär blockad. Dosen av sugammadex beror på graden av den neuromuskulära blockaden. (2) En acetylkolinesterashämmare (t ex neostigmin, edrofonium, pyridostigmin) eller sugammadex i tillräcklig dos kan användas när spontanandning återkommer. Om administrering av en acetylkolinesterashämmare inte häver den neuromuskulära effekten av rokuroniumbromid, måste ventileringen fortsätta tills den spontana andningen är återställd. Upprepade doser av acetylkolinesterashämmare kan vara farliga.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: muskelavslappnande medel, perifert verkande, övriga kvartära ammoniumföreningar.

ATC-kod: M03AC09

Farmakodynamisk effekt

Rokuroniumbromid är en medellångverkande icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande substans, med snabbt tillslag och med alla karakteristiska farmakologiska egenskaper som denna klass av läkemedel (kurareliknande) har. Det verkar genom en konkurrerande effekt på de kolinerga nikotinreceptorerna på motorändplattan. ED₉₀ (dos som krävs för att ge 90-procentig försvagning av kontraktionskraften i tummen

vid stimulering av ulnarnerven) under kombinationsanestesi är ungefär 0,3 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt.

Klinisk effekt och säkerhet

Rutinpraxis

Adekvata intuberingsförhållanden uppnås hos nästan alla patienter inom 60 sekunder efter intravenös administrering av en dos på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt ($2 \times \text{ED}_{90}$ under kombinationsanestesi). Hos 80 % av dessa patienter klassas intuberingsförhållandena som utmärkta. Generell muskelavslappning tillräcklig för alla slags ingrepp får inom 2 minuter. Klinisk varaktighet (tiden för spontan återhämtning av muskelkontraktionsamplituden till 25 % av kontrollamplituden) med denna dos är 30–40 minuter. Total varaktighet (tid för spontan återhämtning av muskelkontraktionsamplituden till 90 % av kontrollamplituden) är 50 minuter. I medeltal är tiden för spontan återhämtning av kontraktionskraften från 25 % till 75 % (återhämtningsindex) efter en bolusdos på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt 14 minuter.

Med lägre doser på 0,3–0,45 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt ($1\text{--}1\frac{1}{2} \times 2 \times \text{ED}_{90}$) inträder effekten långsammare och varar kortare tid (13–26 minuter). Vid administrering av 0,45 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt uppnås tillräckligt goda intuberingsförhållanden efter 90 sekunder.

Akutintubation

Under snabbinduktionsanestesi med propofol eller fentanyl/tiopentalanestesi erhålls goda intuberingsförhållanden inom 60 sekunder hos 93 % respektive 96 % av patienterna efter en dos på 1,0 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt. Av dessa klassas 70 % som utmärkta. Klinisk varaktighet med denna dos närmar sig 1 timme efter vilket den neuromuskulära blockaden säkert kan brytas. Efter administrering av en dos på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt, uppnås tillräckliga intuberingsförhållanden inom 60 sekunder hos 81 % respektive 75 % av patienterna vid en snabbinduktion med propofol eller fentanyl/tiopental.

Högre doser än 1,0 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt förbättrar inte avsevärt intuberingsförhållandena; varaktigheten av effekten förlängs däremot.

Högre doser än $4 \times \text{ED}_{90}$ har inte undersökts.

Intensivvård

Användning av rokuroniumbromid på intensivvårdsavdelningar har undersökts i två öppna studier. Totalt 95 vuxna patienter behandlades med en initialdos på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt och därefter med kontinuerlig infusion av 0,2–0,5 mg/kg/h under den första administreringstimmen så snart som kontraktionskraften återhämtat sig till 10 % eller när 1 till 2 responser visas vid TOF-stimulering. Dosen titrerades individuellt. Under följande timmar minskades doserna enligt regelbunden kontroll av TOF-stimulering. Administreringsperioder upp till 7 dagar har undersökts.

Tillräcklig neuromuskulär blockeringseffekt uppnåddes, men en stor variation i infusionshastighet mellan olika patienter och en förlängd återhämtning av neuromuskulär blockad observerades.

Tiden till återhämtning av train-of-four (TOF)-ratio till värdet 0,7 är inte signifikant korrelerad med total längd av rokuroniuminfusion. Om en fortlöpande infusion har varat 20 timmar eller längre är mediantiden som behövs för återgång av T_2 -responser för TOF-stimulering och TOF-ratio till värdet 0,7 mellan 0,8–12,5 timmar hos patienter som inte har ett flertal organskador, och mellan 1,2–25,5 timmar hos patienter med multipla organskador.

Pediatrik population

Den genomsnittliga tillslagstiden hos spädbarn, småbarn och barn vid en intubationsdos på 0,6 mg/kg är något kortare än hos vuxna. Jämförelse mellan pediatrika åldersgrupper visade att den genomsnittliga tillslagstiden hos nyfödda och ungdomar (1 min) är något längre än hos spädbarn, småbarn och barn (0,4, 0,6 respektive 0,8 minuter).

Avslappningens varaktighet och tiden till återhämtning tenderar att vara kortare hos barn jämfört med spädbarn och vuxna. Jämförelse mellan pediatrika åldersgrupper visade att genomsnittlig tid till återkomst av T_3 var

förlängd hos nyfödda och spädbarn (56,7 respektive 60,7 minuter) jämfört med småbarn, barn och ungdomar (45,3, 37,6 respektive 42,9 minuter).

Genomsnittlig (SD) tillslagstid och klinisk duration efter 0,6 mg/kg rokuronium som initial intubationsdos under anestesi med sevofluran/lustgas och isofluran/lustgas (underhåll) (pediatriska patienter) PP-grupp*

	Tid till maximal blockad** (min)	Tid till återkomst av T3 ** (min)
Nyfödda (0–27 dagar) n = 10	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) n = 11
Småbarn (3 månader– 23 månader) n = 30	0,59 (0,27) n = 28	45,46 (12,94) n = 27
Barn (2–11 år) n = 34	0,84 (0,29) n = 34	37,58 (11,82)
Ungdomar (12–17 år) n = 31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n = 30

* Rokuroniumdos administrerad inom 5 sekunder.

** Beräknad från slutet av administreringen av rokuroniumintubationsdosen.

Särskilda populationer

Effekten av underhållsdoser på 0,15 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt kan vara något längre under enfluran- och isoflurananestesi till geriatriska patienter och patienter med lever eller njursjukdom (ca 20 minuter) än till patienter som inte har funktionssvikt i utsöndringsorgan under intravenös anestesi (ca 13 minuter). Ingen kumulerad effekt (progressivt ökad varaktighet av effekten) med upprepad underhållsdosering på rekommenderad nivå har observerats.

Hjärt-kärllirurgi

Hos patienter som skall genomgå hjärt-kärllirurgi är den vanligaste kardiovaskulära påverkan under början av den maximala blockaden efter 0,6–0,9 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt en lätt och kliniskt obetydlig ökning av hjärtfrekvensen upp till 9 % och en ökning av medelartärtrycket upp till 16 % av kontrollvärdet.

Reverserande medel

Administrering av acetylkolinesterashämmare såsom neostigmin, pyridostigmin eller edrofonium motverkar effekten av rokuroniumbromid.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution och eliminering

Efter intravenös administrering av en enkel bolusdos rokuroniumbromid fördelas plasmans koncentrationstidskurva på tre exponentiella faser. Eliminationshalveringstiden (konfidensintervall 95 %) hos friska vuxna är i genomsnitt 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.

Vid administrering som kontinuerlig infusion för att underlätta mekanisk ventilerings under 20 timmar eller mer ökar den genomsnittliga eliminationshalveringstiden och den genomsnittliga (skenbara) distributionsvolymen vid steady state. Stor variation mellan patienter har observerats i kontrollerade kliniska studier beroende på arten och omfattningen av (den multipla) organskadan och patientens individuella egenskaper. Hos patienter med multipel organsvikt observerades en genomsnittlig ($\pm$ standardavvikelse)

eliminationshalveringstid på 21,5 ($\pm 3,3$) timmar, en (skenbar) distributionsvolym vid steady state på 1,5 ($\pm 0,8$) l/kg och plasmaclearance på 2,1 ($\pm 0,8$) ml/kg/min.

Rokuroniumbromid utsöndras i urin och galla. Närmare 40 % utsöndras i urin under loppet av 12–24 timmar. Efter en injektion av radioaktivt märkt rokuroniumbromid utsöndras i genomsnitt 47 % i urinen och 43 % i avföringen efter 9 dagar. Cirka 50 % utsöndras som oförändrad rokuroniumbromid.

Metabolism

Inga metaboliter kan spåras i plasma.

Pediatrik population

Den skenbara distributionsvolymen hos spädbarn (3–12 månader) är högre än hos äldre barn (1–8 år) och vuxna. Hos 3–8 år gamla barn är clearance högre och eliminationshalveringstiden ungefär 20 minuter kortare jämfört med vuxna och barn under 3 år.

Farmakokinetiken för rokuroniumbromid hos pediatrika patienter ($n = 146$) i åldern 0 till 17 år utvärderades med hjälp av en populationsanalys av de poolade farmakokinetiska dataseten från två kliniska prövningar under sevofluran (induktionsanestesi) och isofluran/lustgas (underhållsanestesi). Alla farmakokinetiska parametrar visades vara linjärt proportionella mot kroppsvikten, illustrerat genom en liknande clearance (1/kg/tim). Distributionsvolymen (1/kg) och halveringstiden (tim) minskade med ålder (år). De farmakokinetiska parametrarna för typiska pediatrika patienter inom varje åldersgrupp sammanfattas nedan:

Beräknade PK-parametrar för rokuroniumbromid hos typiska pediatrika patienter under sevofluran och lustgas (induktionsanestesi) och isofluran/lustgas (underhållsanestesi)

PK-parametrar	Patienternas åldersintervall				
	Fullgångna nyfödda spädbarn	Spädbarn	Småbarn	Barn	Ungdomar
	(0–27 dagar)	(28 dagar till 2 månader)	(3– 23 månader)	(2–11 år)	(12–17 år)
CL (l/kg/tim)	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)
$t_{1/2\beta}$ (tim)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

Geriatriska patienter och hos patienter med njursvikt

Plasmaclearance hos geriatriska patienter och hos patienter med njursvikt är något lägre jämfört med yngre patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med leversjukdomar förlängs den genomsnittliga halveringstiden med ca 30 minuter och genomsnittlig plasmaclearance minskar med 1 ml/kg/min. (Se även avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människor.

Inga karcinogenicitetsstudier har genomförts med rokuroniumbromid.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glukonolakton
Natriumacetattrihydrat
Natriumcitrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Fysikalisk inkompatibilitet är dokumenterad för rokuroniumbromid när det blandas med lösningar som innehåller följande aktiva substanser: amfotericin, amoxicillin, azatioprin, cefazolin, dexametason, diazepam, enoximon, erytromycin, famotidin, furosemid, hydrokortisonnatriumsuccinat, kloxacillin, insulin, intralipid, metohexital, metylprednisolon, prednisolonnatriumsuccinat, tiopental, trimetoprim och vankomycin.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad ampull: 18 månader

Efter första öppnandet: Produkten skall användas omedelbart efter att ampullen öppnats.

Efter utspädning: Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av 5,0 mg/ml och 0,1 mg/ml lösning (utspädd med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) och glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning) har visats i 24 timmar vid rumstemperatur och vid exponering för dagsljus i glas, PE och PVC.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte spädningen ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglös polyetenampull (LDPE), innehållande 5 ml

Förpackningsstorlekar:
Förpackning om 20 ampuller som var och en innehåller 5 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Oanvänt innehåll kasseras.

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klara lösningar fria från partiklar ska användas.

Rokuroniumbromid har visat sig vara kompatibelt med: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) och glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning.

Om rokuroniumbromid administreras via samma infusionsslang med övriga läkemedel är det viktigt att infusionsslangen spolas ordentligt (t.ex. med natriumkloridlösning för infusionsvätska 9 mg/ml (0,9 %)) mellan administrering av rokuroniumbromid och övriga läkemedel för vilka inkompatibilitet med rokuroniumbromid har påvisats eller för vilka kompatibilitet med rokuroniumbromid inte har fastställts.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

LDPE-ampullerna är särskilt utformade för att passa Luer lock och sprutor med Luer-fattning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Tyskland

Postadress:
34209 Melsungen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25537

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2008-12-17
Datum för den senaste förnyelsen: 2011-11-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-26