

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Rocuronium Fresenius Kabi 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml injektions-/infusionsvätska innehåller 10 mg rocuroniumbromid.

Varje injektionsflaska med 5 ml innehåller 50 mg rocuroniumbromid.

Varje injektionsflaska med 10 ml innehåller 100 mg rocuroniumbromid.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 0,72 mmol (eller 16,7 mg) natrium.

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 1,44 mmol (eller 33,4 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, färglös till svagt brungul lösning.

Lösningens pH: 2,8 till 3,2.

Osmolalitet: 270 – 330 mOsmol/kg.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rocuronium Fresenius Kabi är indicerat hos 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. För vuxna är Rocuronium Fresenius Kabi också indicerat för att underlätta trakealintubation vid snabb induktion och som tilläggsmedicinering (korttidsanvändning) på intensivvårdsavdelningar för att t. ex underlätta intubering.

4.2 Dosering och administreringssätt

Rocuroniumbromid skall endast administreras av erfaren personal med erfarenhet av användning av substanser med neuromuskulär blockerings effekt. Adekvata hjälpmedel och personal för endotrakeal intubation och artificiell ventilerings måste finnas att tillgå för omedelbar användning.

I likhet med vad som gäller för andra substanser med neuromuskulär blockerings effekt skall doseringen av rocuroniumbromid anpassas individuellt. Anestesimetod och förväntad operationstid, sederingsmetod och förväntad varaktighet för mekanisk ventilerings, möjlig interaktion med andra läkemedel som administreras samtidigt samt patientens tillstånd skall tas med i bedömningen när dosen bestäms. Neuromuskulär övervakningsteknik rekommenderas för bedömning av neuromuskulär blockad och återhämtning.

Inhalationsanestesimedel förstärker effekten av rocuroniumbromids neuromuskulära blockad.

Förstärkningen blir kliniskt relevant under anestesi när en viss vävnadskoncentration av de flyktiga ämnena uppnås. Följaktligen bör rocuroniumbromid vid inhalationsanestesi styras genom

administrering av mindre underhållsdoser med längre intervall eller genom långsammare infusionshastighet vid långvariga ingrepp (längre än 1 timme), (se avsnitt 4.5).

Till vuxna patienter kan följande rekommendationer tjäna som riktlinje för trakealintubation och muskelrelaxering vid korta till långvariga kirurgiska ingrepp och vid användning inom intensivvård.

Kirurgiska ingrepp

Trakealintubation

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

Högre doser

Om det hos enskilda patienter finns anledning att välja högre doser har en initialdos på upp till 2 mg per kg kroppsvikt rokuroniumbromid givits under operation till friska vuxna utan att kardiovaskulära biverkningar har rapporterats. Användning av dessa höga doser av rokuroniumbromid förkortar tillslagstiden och förlänger effekten (se avsnitt 5.1).

Underhållsdosering:

Den rekommenderade underhållsdosen är 0,15 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt. Vid långvarig inhalationsanestesi skall dosen reduceras till 0,075 – 0,1 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt.

Underhållsdos bör ges när muskelkontraktionsamplituden har återhämtat sig till 25 % av kontrollamplituden, eller när TOF-stimulering ger 2 till 3 svar.

Kontinuerlig infusion

Om rokuroniumbromid administreras som kontinuerlig infusion rekommenderas det att först ge en bolusdos på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt och när den neuromuskulära blockaden börjar avta starta tillförseln av infusionslösningen. Infusionshastigheten skall justeras till att hålla muskelaktiviteten vid 10 % av kontrollamplituden eller så att 1 till 2 svar på TOF-stimulering upprätthålls.

Hos vuxna under intravenös anestesi ligger den infusionshastighet som krävs för att upprätthålla den neuromuskulära blockaden på denna nivå mellan 0,3 och 0,6 mg/kg/h. Under inhalationsanestesi ligger denna infusionshastighet mellan 0,3 och 0,4 mg/kg/h.

Kontinuerlig övervakning av den neuromuskulära blockaden är viktig eftersom lämplig infusionshastighet varierar från patient till patient och med vilken anestesimetod som används.

Gravida patienter:

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

Reversering av den neuromuskulära blockad som induceras av substanser med neuromuskulär blockerings effekt kan hämmas eller vara otillfredsställande hos patienter som får magnesiumsalter mot havandeskapsförgiftning eftersom magnesiumsalter förstärker den neuromuskulära blockaden. Hos dessa patienter bör därför rokuroniumdosen reduceras och titreras efter muskelaktiviteten. För ytterligare information, se avsnitt 4.6.

Pediatrisk population

Hos nyfödda (0–27 dagar), spädbarn (28 dagar till 2 månader), småbarn (3 månader till 23 månader), barn (2–11 år) och ungdomar (12 till 17 år) är den rekommenderade intubationsdosen vid rutinanestesi och underhållsdosen densamma som för vuxna. Verkningsstiden för en enkel intubationsdos är dock längre hos nyfödda och spädbarn än hos barn (se avsnitt 5.1).

Infusionshastigheten är vid kontinuerlig infusion hos pediatrika patienter densamma som för vuxna, med undantag för barn (2-11 år). Hos barn, i åldern 2-11 år kan en högre infusionshastighet vara nödvändig.

Hos barn (2-11 år) rekommenderas därför samma initiala infusionshastighet som hos vuxna och denna bör sedan justeras för att hålla muskelaktiviteten vid 10 % av kontrollamplituden eller så att 1 till 2 svar på TOF-stimulering upprätthålls under ingreppet.

Erfarenheten av rokuroniumbromid under snabbinduktion hos pediatrika patienter är begränsad. Rokuroniumbromid rekommenderas därför inte vid snabbinduktion hos pediatrika patienter.

Geriatriska patienter, patienter med lever- och/eller gallsjukdom och/eller njursjukdom

Standardintubationsdosen för geriatriska patienter, patienter med lever och/eller gallvägssjukdom och/eller njursjukdom under rutinanestesi är 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt. Dosen 0,6 mg per kg kroppsvikt bör övervägas vid snabbinduktionsanestesi hos patienter i denna grupp för vilka förlängd verkningstid kan förväntas. Det kan dock inträffa att adekvata intuberingsförhållanden inte etableras förrän 90 sekunder efter administrering av rokuroniumbromid. Oavsett vilken anestesiteknik som används är den rekommenderade underhållsdosen för dessa patienter 0,075 – 0,1 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt, och den rekommenderade infusionshastigheten är 0,3 – 0,4 mg/kg/h (se Kontinuerlig infusion), (se även avsnitt 4.4).

Överviktiga och kraftigt överviktiga patienter

Vid användning hos överviktiga eller kraftigt överviktiga patienter (definierade som patienter med en kroppsvikt som ligger 30 % eller mer över ideal kroppsvikt) skall dosen reduceras och beräknas efter en uppskattad ideal kroppsvikt.

Intensivvårdsåtgärder

Trakealintubation

Vid trakealintubation skall samma doser användas som dem som anges ovan för kirurgiska ingrepp.

Administrering

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

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk.

4.3 Kontraindikationer

Rokuroniumbromid är kontraindicerat hos patienter med överkänslighet mot rokuroniumbromid, mot bromid 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 tills adekvat spontanandning är återställd. Liksom för andra neuromuskulärt blockerande medel är det viktigt att förutse intubationssvårigheter, speciellt när medlet används som en del av en snabbinduktion.

Vid intubationssvårigheter, om man omedelbart måste reversera blockaden av rokuronium, bör man överväga att använda sugammadex.

Liksom för andra neuromuskulärt blockerande medel har residual neuromuskulär blockad rapporterats för rokuronium. För att förhindra komplikationer till residual neuromuskulär blockad rekommenderas att extubering utförs först sedan patienten har återhämtat sig tillräckligt från neuromuskulär blockad. Geriatriska patienter (65 år eller äldre) kan ha en ökad risk för kvarstående neuromuskulär blockad. Andra faktorer som kan öka risken för restkurarisering efter extubering i den postoperativa fasen (såsom läkemedelsinteraktioner eller patientens tillstånd) bör också beaktas. Om reverserande medel (som t ex sugammadex eller acetylkolinesterasinhibitorer) inte används rutinmässigt bör detta övervägas, särskilt i de fall där restkurarisering sannolikt kan inträffa.

Det måste säkerställas att patienten andas spontant, djupt och regelbundet innan operationssalen lämnas efter anestesi.

Många fall av korskänslighet mellan neuromuskulärt blockerande substanser har rapporterats. Därför bör man, om möjligt, utesluta överkänslighet mot andra neuromuskulärt blockerande substanser innan administrering av Rocuronium Fresenius Kabi sker. Till känsliga patienter ska Rocuronium Fresenius Kabi endast användas om det är absolut nödvändigt. Patienter som upplever överkänslighet under generell anestesi bör därefter testas för överkänslighet mot andra neuromuskulära blockerare. Högre doser än 0,9 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt kan öka hjärtfrekvensen. Denna effekt kan motverka den bradykardi som orsakas av andra anestesimedel eller vid parasympatisk (vagal) stimulering.

Generellt har långvarig neuromuskulär blockad och/eller muskelsvaghet noterats till följd av långvarig användning av neuromuskulärt blockerande substanser på intensivvårdsavdelningar. För att förebygga eventuell förlängning av neuromuskulär blockad och/eller överdosering rekommenderas bestämt att neuromuskulär transmission övervakas under hela administreringstiden. Dessutom skall patienten erhålla lämplig smärtlindring och sedation. Vidare skall neuromuskulärt blockerande substanser titreras hos varje enskild patient tills effekt inträder. Detta skall göras av eller under överinseende av erfaren anestesilog som har god kännedom om dessa läkemedels effekt och om lämplig neuromuskulär övervakningsteknik.

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, skall läkare ha kännedom om de tidiga symptomen, bekräftande diagnos och behandling av malign hypertermi före anestesistart. Djurstudier har påvisat att rokuroniumbromid inte är en utlösande faktor för malign hypertermi. Sällsynta fall av malign hypertermi har observerats genom övervakning av rokuroniumbromid efter marknadsföring, men kausalsamband har inte bevisats.

Myopati efter långvarig tillförsel av andra icke depolariserande neuromuskulärt blockerande medel på intensivvårdsavdelning i kombination med kortikosteroider har rapporterats med jämna mellanrum. För patienter som får både neuromuskulärt blockerande medel och kortikosteroider bör därför tidsperioden för administrering av neuromuskulärt blockerande medel begränsas så mycket som möjligt.

Rokuronium skall endast administreras efter full återhämtning från den neuromuskulära blockad som orsakas av suxameton.

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

Lever- och/eller gallvägssjukdom och njursjukdom

Rokuroniumbromid utsöndras i urin och galla. Därför skall det användas med försiktighet till patienter med kliniskt signifikant lever- och/eller gallvägssjukdom och/eller njursjukdom. I dessa patientgrupper har förlängd verkningstid observerats med rokuroniumbromiddoser på 0,6 mg per kg kroppsvikt.

Förlängd cirkulation

Tillstånd med förlängd cirkulation, t.ex. kardiovaskulära sjukdomar, hög ålder eller ödematösa tillstånd som ger en ökad distributionsvolym, kan bidra till ett långsammare tillslag. Verkningstiden kan också förlängas till följd av minskad plasmaclearance.

Neuromuskulär sjukdom

I likhet med andra neuromuskulärt blockerande substanser skall rokuroniumbromid användas med yttersta försiktighet till patienter med neuromuskulär sjukdom eller efter poliomyelit eftersom svaret på sådana substanser kan vara betydligt förändrat i dessa fall. Förändringens omfattning och riktning

kan variera kraftigt. Hos patienter med myastenia gravis eller myastent syndrom (Eaton-Lambert) kan små doser av rokuroniumbromid ge kraftig effekt och rokuroniumbromid skall titreras efter svaret.

Hypotermi

Vid kirurgi under hypotermiillstånd ökar den neuromuskulärt blockerande effekten av rokuroniumbromid och durationen förlängs.

Obesitas

I likhet med andra neuromuskulärt blockerande substanser kan rokuroniumbromid förlänga durationen och ge en förlängd återhämtning hos obesa patienter om administrerad dos beräknats utifrån den faktiska kroppsvikten.

Brännskador

Patienter med brännskador kan utveckla resistens mot icke depolariserande neuromuskulärt blockerande medel. Därför rekommenderas att man titrerar dosen efter behandlingssvaret.

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.

Tillstånd som kan öka effekten av rokuroniumbromid

Hypokalemi (t.ex. efter svåra kräkningar, diarré eller vätskedrivande behandling), hypermagnesemi, hypokalcemi (efter massiva transfusioner), hypoproteinemi, dehydrering, acidosis, hyperkapni och kakexi.

Detta medför att svåra elektrolytstörningar, ändrat blod-pH eller dehydrering om möjligt skall korrigeras före anestesistart.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 3,3 mg natrium per ml, motsvarande 0,17 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Effekter av andra läkemedel på rokuroniumbromid

Förstärkt effekt:

- Halogenerade inhalationsanestetika förstärker den neuromuskulära blockaden av rokuroniumbromid. Effekten visar sig först vid underhållsdosering (se avsnitt 4.2). Reversering av blockaden med acetylkolinesterasinhämmare kan också förhindras.
- Efter intubering med suxameton (se avsnitt 4.4)
- Höga doser av: tiopental, metohexital, ketamin, fentanyl, gammahydroxybutyrat, etomidat och propofol
- Andra icke depolariserande neuromuskulärt blockerande substanser
- Tidigare administrering av suxameton (se avsnitt 4.4)
- Samtidig behandling med kortikosteroider och rokuroniumbromid under längre tid inom intensivvården kan resultera i förlängd duration av neuromuskulär blockad eller i myopati (se avsnitt 4.4 och 4.8)

Övriga läkemedel:

- antibiotika: aminoglykosider, linkosamider (t.ex. linkomycin och klindamycin), polypeptidantibiotika, acylamino-penicillin-antibiotika, tetracykliner, höga doser av metronidazol
- diuretika, tiamin, MAO-hämmare, kinidin och dess isomer kinin, protamin, adrenergt blockerande substanser, magnesiumsalter, kalciumkanalblockerare, litiumsalter, lokalbedövningsmedel (lidokain iv, bupivakain epiduralt) samt akut administrering av fenytoin eller betablockare.

Rekurerisering har rapporterats efter postoperativ administrering av: aminoglykosider, linkosamider, polypeptider och acylamino-penicillin-antibiotika, kinidin, kinin och magnesiumsalter (se avsnitt 4.4).

Minskad effekt:

- Neostigmin, edrofonium, pyridostigmin, aminopyridinderivat
- Tidigare kronisk administrering av kortikosteroider, fenytoin eller karbamazepin
- Noradrenalin, azatioprin (endast övergående och begränsad effekt), teofyllin, kalciumklorid, kaliumklorid
- Proteashämmare (gabexat, ulinastatin)

Varierande effekt:

Administrering av andra icke depolariserande neuromuskulärt blockerande substanser i kombination med rokuroniumbromid kan försvaga eller förstärka den neuromuskulärt blockerande effekten beroende på i vilken ordningsföljd medlen ges 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 rokuroniumbromid på andra läkemedel:

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

Pediatrika patienter

Inga formella interaktionsstudier har utförts. De ovan nämnda interaktionerna för vuxna och deras varningar och försiktighet (se avsnitt 4.4) bör också tas i beaktande för pediatrika patienter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga kliniska data tillgängliga för exponering av rokuroniumbromid under graviditet. Djurstudier tyder inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter vad avser graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av rokuroniumbromid till gravida kvinnor.

Kejsarsnitt

Rokuroniumbromid kan användas som en del av snabbinduktion för patienter som genomgår kejsarsnitt, under förutsättning att inga intubationssvårigheter förväntas och att en tillräcklig dos anestetika ges, eller efter intubation med hjälp av suxameton. Rokuroniumbromid som ges i doser på 0,6 mg/kg kroppsvikt har visats säkert vid kejsarsnitt. Rokuroniumbromid påverkar inte Apgar-poängen, fostrets muskeltonus eller den kardiopulmonära anpassningen. Blodprover från navelsträngen visar tydligt endast begränsad överföring av rokuroniumbromid via placenta, vilket inte leder till observation av kliniska oönskade effekter hos nyfödda.

Obs 1: doser på 1,0 mg/kg har undersökts vid snabbinduktionsanestesi, men inte hos kejsarsnittspatienter. Därför rekommenderas endast en dos på 0,6 mg/kg kroppsvikt till denna patientgrupp.

Obs 2: Reversering av neuromuskulär blockad inducerad av neuromuskulärt blockerande substanser kan förhindras eller bli otillräcklig hos patienter som fått magnesiumsalter mot

havandeskapsförgiftning eftersom magnesiumsalter förstärker den neuromuskulära blockaden. För dessa patienter bör dosen rokuroniumbromid därför reduceras och titreras tills muskelryckning erhålls.

Amning

Det är okänt om rokuroniumbromid utsöndras i bröstmjolk hos människa. Djurstudier har påvisat låga nivåer av rokuroniumbromid i bröstmjolk. Rokuroniumbromid skall enbart ges till ammande kvinnor om ansvarig läkare bedömer att fördelarna överväger risken. Efter administrering av en enkeldos rokuroniumbromid rekommenderas att avstå från amning under fem halveringstider, det vill säga ungefär 6 timmar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom rokuroniumbromid används tillsammans med generell anestesi skall de normala försiktighetsåtgärderna efter generell anestesi iakttas för ambulatoriska patienter.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är smärta/reaktion vid injektionsstället, förändring av vitala tecken och förlängd neuromuskulär blockad. De vanligast rapporterade allvarliga biverkningarna under övervakning efter marknadsföring är anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner med tillhörande symtom. Se även förklaringar i nedanstående tabell.

MedDRA klassificering	Preferred term¹		
	Mindre vanliga/sällsynta² (<1/100, >1/10 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Inga kända
Immunsystemet		Överkänslighet Anafylaktisk reaktion Anafylaktoid reaktion Anafylaktisk chock Anafylaktoid chock	
Centrala och perifera nervsystemet		Slapp paralys	
Ögon			Mydriasis ³ Fixerade pupiller ³
Hjärtat	Takykardi		Kounis syndrom
Blodkärl	Hypotension	Cirkulatorisk kollaps och chock Rodnad	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Bronkospasm	Apné Andningssvikt
Hud och subkutan vävnad		Angioödem Urtikaria Utslag	

MedDRA klassificering	Preferred term ¹		
	Mindre vanliga/sällsynta ² ($<1/100$, $>1/10\ 000$)	Mycket sällsynta ($<1/10\ 000$)	Inga kända
		Erytematöst utslag Klåda Exantem	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelsvaghet ⁴ Steroid myopati	
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Otillräcklig effekt av läkemedlet Minskad effekt /behandlingssvar av läkemedlet	Ansiktsödem	
	Ökad effekt /behandlingssvar av läkemedlet		
	Smärta vid injektionsstället Reaktion vid injektionsstället		
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Förlängd neuromuskulär blockad Fördröjd återhämtning efter anestesi	Komplikationer i luftvägarna av anestesi	

¹ Frekvenserna är uppskattningar från övervakningsrapporter efter marknadsföring och data från litteraturen.

² Övervakningsrapporter efter marknadsföring kan inte ge exakta incidenssiffror. Därför har rapporteringsfrekvensen delats på två istället för fem kategorier.

³ I samband med en potentiellt ökad permeabilitet eller försvagning av blod-hjärnbarriären.

⁴ Efter långtidsanvändning på intensivvårdsavdelning

Anafylaktisk reaktion

Allvarliga anafylaktiska reaktioner vid användning av neuromuskulärt blockerande medel, inklusive rokuroniumbromid, har rapporterats vid mycket sällsynta tillfällen. Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner är: bronkospasm, kardiovaskulära förändringar (som t ex hypotension, takykardi, cirkulatorisk kollaps – chock) och hudförändringar (t ex angioödem, urtikaria) Dessa reaktioner har i en del fall varit dödliga. På grund av risken för sådana svåra reaktioner bör man alltid förutsätta att de kan inträffa och därför vidta nödvändiga försiktighetsåtgärder.

Lokala reaktioner vid injektionsstället

Vid snabbinduktionsanestesi har smärta vid injektion rapporterats, särskilt hos patienter som ännu inte har förlorat medvetandet helt och särskilt när propofol används som induktionsmedel. I kliniska studier har smärta vid injektionsstället observerats hos 16 % av de patienter som genomgick snabbinduktionsanestesi med propofol och hos mindre än 0,5 % av de patienter som genomgick snabbinduktionsanestesi med fentanyl och tiopental.

Förhöjda histaminnivåer

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

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

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

Förlängd neuromuskulär blockad

Den vanligaste rapporterade biverkningen av icke depolariserande blockerande substanser som grupp är förlängning av läkemedlets avsedda farmakologiska effekt utöver den tidsperiod som är nödvändig. Förlängningen kan variera från svaghet i skelettmuskler till djup och långvarig skelettmuskelparalys som leder till andningssvikt eller apné.

Myopati

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

Pediatrisk population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter godkännande av läkemedlet. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta/riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan)

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Vid överdosering och förlängd neuromuskulär blockad skall man fortsätta ventilera patienten under sedering. Det finns två alternativ för reversering av neuromuskulär blockad: (1) Hos vuxna kan sugammadex användas för att reversera djup (uttalad) blockad. Dosen sugammadex som ska administreras beror på nivån av neuromuskulär blockad. (2) En acetylkolinesterashämmare (t.ex. neostigmin, edrofonium eller pyridostigmin) eller sugammadex i tillräcklig dos kan användas när spontan återhämtning påbörjats. Om administrering av en acetylkolinesterashämmare inte bryter den neuromuskulära effekten av rokuroniumbromid måste ventileringen fortsätta tills spontanandning är återställd. Upprepade doser av acetylkolinesterashämmare kan vara farliga.

I djurstudier förekom kraftig depression av den kardiovaskulära funktionen som ytterst kunde leda till hjärtkollaps först då en kumulativ dos på 750 x ED₉₀ (135 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt) hade administrerats.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

ATC-kod: M03AC09

Verkningsmekanism

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 nikotinreceptorerna på motorändplattan. Effekten motverkas av acetylkolinesterashämmare som neostigmin, edrofonium och pyridostigmin.

Farmakodynamisk effekt

ED 90 (den dos som krävs för att ge 90 % blockad av muskelaktiviteten i tummen vid stimulering av ulnarnerven) under balanserad anestesi är ca 0,3 mg per kg kroppsvikt. ED95 hos spädbarn är lägre än hos vuxna och barn (0,25, 0,35 respektive 0,40 mg/kg).

Rutinpraxis

Adekvata intuberingsförhållanden uppnås inom 60 sekunder efter intravenös administrering av dosen 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt ($2 \times \text{ED}_{90}$ under balanserad anestesi) hos nästan alla patienter. Hos 80 % av dessa patienter klassificeras intuberingsförhållandena som utmärkta. Generell muskelavslappning tillräcklig för alla typer av ingrepp uppnås inom 2 minuter. Klinisk duration (tiden för spontan återhämtning av muskelkontraktionsamplituden till 25 % av kontrollamplituden) är med denna dos 30 – 40 minuter. Total duration (tiden för spontan återhämtning av muskelkontraktionsamplituden till 90 % av kontrollamplituden) är 50 minuter. I medeltal är tiden för spontan återhämtning från 25 till 75 % (återhämningsindex) 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 ($1 - 1,5 \times \text{ED}_{90}$) inträder effekten långsammare och durationen är kortare. Vid administrering av 0,45 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt erhålls goda intuberingsförhållanden efter 90 sekunder. Vid höga doser om 2 mg/kg är den kliniska durationen 110 minuter.

Snabbinduktion

Under snabbinduktionsanestesi med propofol eller fentanyl-/tiopental-anestesi erhålls goda intuberingsförhållanden inom 60 sekunder hos 93 % respektive 96 % av patienterna efter administrering av en dos på 1,0 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt. Av dessa klassas 70 % som utmärkta. Klinisk duration med denna dos är ca 1 timme, varefter den neuromuskulära blockaden kan brytas utan risk.

Efter en dos på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt uppnås goda intuberingsförhållanden inom 60 sekunder hos 81 % respektive 75 % av patienterna vid en snabbinduktion med propofol eller fentanyl/tiopental.

Intensivvård

Användning av rokuroniumbromid på intensivvårdsavdelning studerades i två öppna provningar. Totalt 95 vuxna patienter behandlades med en initialdos på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt, följt av en kontinuerlig infusion på 0,2-0,5 mg/kg/h under första timmen av administrering så fort muskelaktiviteten återhämtat sig till 10 %, eller när TOF-stimulering gav 1-2 svar. Doserna titrerades individuellt. Under de följande timmarna minskades doserna under regelbunden övervakning av TOF-stimuleringen. Administrering under upp till 7 dagar har undersökts.

Adekvat neuromuskulär blockad uppnåddes, men en hög variabilitet i infusionshastighet mellan patienter och en förlängd återhämtning från neuromuskulär blockad observerades.

Tiden till återhämtning av TOF-ratiet till 0,7 är inte signifikant korrelerad mot den totala durationen av rokuroniumbromidinfusion. Efter en kontinuerlig infusion under 20 timmar eller mer varierade mediantiden (intervallet) mellan återkomst av T_2 till TOF-stimulering och återhämtning av TOF-ratiet till 0,7 mellan 0,8 och 12,5 timmar hos patienter utan multipel organsvikt samt mellan 1,2 och 25,5 timmar hos patienter med multipel organsvikt.

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

Durationen 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- och/eller njursjukdom (ca 20 minuter) än till patienter med friska utsöndringsorgan under intravenös anestesi (ca 13 minuter) (se avsnitt 4.2). Inga ackumulativa effekter (progressivt ökad duration av effekten) med upprepade underhållsdosering på rekommenderad nivå har observerats.

Pediatrik population

Den genomsnittliga tillslagstiden hos spädbarn, småbarn och barn vid en intuberingsdos 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 och 0,8 min respektive). Relaxationens längd och tiden till återhämtning tenderar att vara kortare hos barn jämfört med spädbarn och vuxna. En jämförelse mellan pediatrika åldersgrupper visade att genomsnittlig tid till återkomst av T3 var förlängd hos nyfödda och spädbarn (56,7 min och 60,7 min respektive) jämfört med småbarn, barn och ungdomar (45,4, 37,6 och 42,9 min respektive).

Genomsnittlig (SD) tid till tillslag och klinisk duration efter initial intuberingsdos på 0,6 mg/kg rokuronium under sevofluran/kväveoxid och isofluran/kväveoxid (underhåll) anestesi (Pediatrika 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=28	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

* Dos rokuronium administrerad inom 5 sekunder.

** Beräknad från slutet av administreringen av rokuroniumintuberingsdosen

Hjärt-kärllkirurgi

Hos patienter som skall genomgå hjärt-kärllkirurgi är den vanligaste kardiovaskulära påverkan under 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.

Reversering av muskelrelaxation

Effekten av rokuronium kan hävas antingen med sugammadex eller med acetylkolinesterashämmare (neostigmin, pyridostigmin eller edrofonium). Sugammadex kan ges som normalreversering (vid 1-2 Post Tetanic Count till återkomst av T2) eller omedelbar reversering (3 minuter efter administrering av rokuroniumbromid). Acetylkolinesterashämmare kan ges vid återkomst av T2 eller vid första tecken på kliniskt återhämtande.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering av en bolusdos rokuroniumbromid sjunker plasmakoncentrationen i tre exponentiella faser. Hos normala vuxna är medelvärde (95 % CI) för halveringstiden 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.

Plasmaclearance hos geriatriska patienter och hos patienter med njursvikt är något lägre än hos yngre patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med leversjukdom är medelvärde för halveringstiden förlängt med 30 minuter och medelvärde för plasmaclearance reducerat med 1 ml/kg/min. (Se även avsnitt 4.2).

Vid administrering genom kontinuerlig infusion för att underlätta mekanisk ventilering under en tidsperiod av 20 timmar eller mer är medelvärde för halveringstiden och medelvärde för den skenbara distributionsvolymen vid steady state förhöjda. Stor variation mellan patienter observerades i kontrollerade kliniska studier som en följd av typen och omfattningen av (multipel) organsvikt och enskilda patienters egenskaper. Hos patienter med multipel organsvikt var medelvärde ($\pm$ SD) för halveringstiden 21,5 ($\pm$ 3,3) timmar, den (skenbara) distributionsvolymen vid steady state 1,5 ($\pm$ 0,8) l/kg och plasmaclearance 2,1 ($\pm$ 0,8) ml/kg/min.

Rokuroniumbromid utsöndras i urin och galla. Utsöndringen i urinen närmar sig 40 % inom 12-24 timmar. Efter injektion av radioaktivt märkt rokuroniumbromid är utsöndringen av radioaktivitet i genomsnitt 47 % i urinen och 43 % i avföringen efter 9 dagar. Ca 50 % av utsöndrat material återfinns som rokuroniumbromid. Inga metaboliter detekteras i plasma.

Pediatrika patienter

Farmakokinetiken för rokuroniumbromid hos pediatrika patienter (n=146) i åldersintervallet 0 till 17 år utvärderades med hjälp av en populationsanalys på sammanslagna farmakokinetiska data från två kliniska prövningar med sevofluran (induktion) och isofluran/kväveoxid (underhåll) anestesi. Alla farmakokinetiska parametrar befanns stå i linjär proportion till kroppsvikten, visat genom liknande clearance (l/kg/h). Distributionsvolymen (l/kg) och halveringstiden för elimination (h) minskar med åldern (år). De farmakokinetiska parametrarna inom varje åldersgrupp sammanfattas i tabellen nedan:

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

PK -parameter	Åldersintervall				
	Fullgångna nyfödda (0-27 dagar)	Spädbarn (28 dagar till 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)
Distributions- volym (l/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
T _{1/2} β (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, reproduktionseffekter och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Inga karcinogenicitetsstudier har genomförts med rokuroniumbromid.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor
Natriumklorid
Saltsyra
Natriumhydroxid (för pH justering)

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, insulin, intralipid, kloxacillin, 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

Öppnad injektionsflaska: 2 år

Öppnad injektionsflaska: Produkten skall användas omedelbart efter att injektionsflaskan öppnats.

Efter spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av utspädd produkt har visats i 72 timmar upp till 30 °C.

Från mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 – 8°C såvida inte spädningen har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsanvisningar efter utspädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglösa injektionsflaskor av glas (typ I) med brombutylgummipropp och aluminiumförsegling.
Innehåll i injektionsflaskorna: 5 ml eller 10 ml.

Förpackningsstorlekar:

Förpackningar med 5 och 10 injektionsflaskor innehållande 5 ml.

Förpackningar med 5 och 10 injektionsflaskor innehållande 10 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Eventuell överbliven lösning kasseras.

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

Rocuronium Fresenius Kabi har visats vara kompatibelt med: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), glukos 50 mg/ml (5 %), glukos 50 mg/ml (5 %) i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), Ringers laktatlösning och sterilt vatten för injektionsvätskor.

Om rocuroniumbromid administreras via samma infusionsslang som andra läkemedel är det viktigt att slangen spolas ordentligt (t.ex. med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning) mellan administrering av rocuroniumbromid och läkemedel för vilka inkompatibilitet med rocuroniumbromid har visats eller för vilka kompatibilitet med rocuroniumbromid inte har fastställts.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25536

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2008-10-17/2011-11-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-23