

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rocuronium bromide Aguettant 10 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 10 mg rocuroniumbromid.

En förfylld spruta om 5 ml innehåller 50 mg rocuroniumbromid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta (injektionsvätska)

Klar, färglös till svagt brungul lösning.

pH: 3,8-4,2

Osmolalitet: 270-330 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Hos vuxna är Rocuronium bromide Aguettant även indicerat för att underlätta trakeal intubation vid snabbinduktion samt som komplement vid intensivvård för att underlätta trakeal intubation och mekanisk ventilation för korttidsbehandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Liksom andra neuromuskulärt blockerande läkemedel ska Rocuronium bromide Aguettant endast administreras av, eller under överinseende av, erfaren läkare med god kännedom om dessa läkemedels verkningsätt och användning.

Liksom med andra neuromuskulärt blockerande läkemedel ska dosen av Rocuronium bromide Aguettant fastställas individuellt för varje patient. Anestesimetod och förväntad operationstid, sederingsmetod och förväntad tid med mekanisk ventilation, eventuella interaktioner med andra läkemedel som administreras samtidigt samt patientens tillstånd måste beaktas vid bestämning av dosen. Lämplig neuromuskulär övervakning rekommenderas för bedömning av neuromuskulär blockad och återhämtning av muskelfunktionen.

Inhalationsanestetika förstärker den neuromuskulära blockaden av Rocuronium bromide Aguettant. Denna förstärkning blir inte kliniskt relevant under anestesi förrän inhalationsanestetikumet har uppnått den vävnadskoncentration som krävs för interaktion. Under ingrepp som utförs under inhalationsanestesi och pågår i mer än 1 timme ska därför lägre underhållsdoser av Rocuronium bromide Aguettant administreras med längre intervall (se avsnitt 4.5).

Till vuxna patienter kan följande doseringsrekommendationer tjäna som allmänna riktlinjer för trakeal intubation och muskelavslappning under korta till långvariga kirurgiska ingrepp samt för korttidsanvändning under intensivvård.

Kirurgiska ingrepp

Trakeal intubation

Vuxna

Standarddosen för intubation vid rutininduktion är 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt, varefter adekvata intuberingsförhållanden uppnås inom 60 sekunder hos nästan alla patienter. För att underlätta trakeal intubation under snabbinduktion av anestesi rekommenderas 1 mg rokuroniumbromid per kg, vilket även detta leder till adekvata intuberingsförhållanden inom 60 sekunder hos nästan alla patienter. Om dosen 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt används vid snabbinduktion av anestesi är rekommendationen att intubering utförs först 90 sekunder efter administrering av rokuroniumbromid.

Pediatrisk population

För barn (≥ 2 år) som väger mer än 10 kg rekommenderas samma intuberingsdos för rutinanestesi som för vuxna.

Rocuronium bromide Aguettant ska inte ges till barn under 2 år eftersom graderingen på den förfyllda sprutan inte medger tillräckligt exakt administrering i dessa populationer (se avsnitt 6.6). Andra formuleringar av rokuronium finns tillgängliga för detta ändamål.

Erfarenheten av att använda rokuroniumbromid till pediatrika patienter vid snabbinduktion är begränsad. Rokuroniumbromid rekommenderas därför inte i syfte att underlätta trakeal intubation av pediatrika patienter under snabbinduktion.

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

Standarddosen för intubering vid rutininduktion av anestesi hos äldre patienter och patienter med lever- och/eller gallvägssjukdom och/eller njursvikt är 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt. Om förlängd verkningsstid kan förväntas ska en dos om 0,6 mg rokuroniumbromid per kg övervägas vid snabbinduktion av anestesi. Om dosen 0,6 mg rokuroniumbromid per kg används vid snabbinduktion av anestesi rekommenderas att intubering utförs först 90 sekunder efter administrering av rokuroniumbromid.

Graviditet och kejsarsnitt

Graviditet: Eftersom magnesiumsalter förstärker den neuromuskulära blockaden kan reversering av neuromuskulär blockad efter administrering av neuromuskulärt blockerande läkemedel bli fördröjd eller otillräcklig hos patienter med havandeskapsförgiftning som behandlas med magnesiumsalter. I dessa fall ska därför dosen av rokuroniumbromid reduceras och titreras baserat på svar i form av muskelryckningar.

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

Doser på 1 mg/kg kroppsvikt har studerats under snabbinduktion av anestesi, dock inte hos patienter som genomgår kejsarsnitt.

Högre doser

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

Underhållsdos

Vuxna

Rekommenderad underhållsdos är 0,15 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt. Vid långvarig inhalationsanestesi ska dosen minskas till 0,075-0,1 mg rokuroniumbromid per kg. Underhållsdoserna ska helst ges när muskelryckningarnas amplitud har återställts till 25 % av kontrollvärdet, eller när train-of-four-stimulering (TOF) ger 2 till 3 svar.

Pediatrisk population

Till barn (≥ 12 år) som väger över 35 kg rekommenderas samma intuberingsdos under rutinanestesi och samma underhållsdos som till vuxna.

Underhållsdosering är inte lämplig till barn under 12 år eftersom graderingen på den förfyllda sprutan inte medger tillräckligt exakt administrering i dessa populationer. Andra formuleringar av rokuronium finns tillgängliga för underhållsdoser i denna population.

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

Rekommenderad underhållsdos till dessa patienter är 0,075-0,1 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt, oavsett anestesiteknik.

Överviktiga och obesa patienter

Vid användning till överviktiga eller obesa patienter (definierat som patienter vars kroppsvikt överstiger den ideala med 30 % eller mer) ska dosen reduceras och beräknas baserat på ideal kroppsvikt.

Korttidsanvändning under intensivvård

Trakeal intubation

För trakeal intubation gäller samma doseringsrekommendationer som för kirurgiska ingrepp.

Särskilda populationer

Rocuronium bromide Aguettant rekommenderas inte för att underlätta mekanisk ventilation hos pediatrika eller geriatrika patienter. Data om säkerhet och effekt saknas.

Administreringssätt

Rocuronium bromide Aguettant administreras som en intravenös bolusinjektion.

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 förlamar andningsmuskulaturen måste patienter som behandlas med denna substans ventileras mekaniskt tills adekvat spontanandning är återställd. Liksom med alla muskelavslappnande läkemedel ska eventuella förväntade intuberingsproblem bedömas i förväg, särskilt när läkemedlet används vid snabbinduktion av anestesi. Vid intuberingsproblem som leder till att den rokuroniuminducerade neuromuskulära blockaden omedelbart måste reverseras ska användning av sugammadex övervägas.

Restkurarisering

Liksom med andra neuromuskulärt blockerande läkemedel har restkurarisering rapporterats vid användning av rokuroniumbromid. För att förhindra komplikationer på grund av restkurarisering rekommenderas att patienten extuberas först efter tillräcklig återhämtning från den neuromuskulära blockaden. Äldre patienter (65 år eller äldre) kan löpa ökad risk för kvarstående neuromuskulär blockad. Andra faktorer som skulle kunna orsaka restkurarisering efter extubering i den postoperativa fasen (såsom läkemedelsinteraktioner eller patientens tillstånd) ska också beaktas. Om sugammadex eller en

annan antagonist (t.ex. acetylkolinesterashämmare) inte används rutinmässigt ska sådan användning övervägas, särskilt i de fall där restkurarisering sannolikt kommer att inträffa (se avsnitt 4.9 och 5.1).

Anafylaxi

Anafylaktiska reaktioner kan uppkomma efter administrering av neuromuskulärt blockerade läkemedel (se avsnitt 4.8). Beredskap för att kunna behandla sådana reaktioner ska därför alltid finnas. Om patienten tidigare fått anafylaktiska reaktioner mot neuromuskulärt blockerande läkemedel ska yttersta försiktighet iakttas eftersom korsöverkänslighet mellan sådana läkemedel har rapporterats. Eftersom neuromuskulärt blockerande substanser är kända för att kunna inducera histaminfrisättning, både lokalt vid injektionsstället och systemiskt, ska risken för utveckling av klåda och erytem på injektionsstället och/eller generaliserade histaminliknande (anafylaktoida) reaktioner alltid beaktas när dessa läkemedel administreras. I kliniska studier har endast en lätt ökning av histaminnivåerna i plasma observerats efter snabb administrering av en bolusdos på 0,3-0,9 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt.

Användning tillsammans med suxametonium

Om suxametonium används för intubering bör man avvakta med administrering av rokuroniumbromid tills patienten har återhämtat sig från den neuromuskulära blockaden orsakad av suxametonium (se avsnitt 4.5).

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, måste läkaren känna till tidiga symtom, bekräftande diagnos samt behandling av malign hypertermi innan anestesi påbörjas. Djurstudier visar att rokuroniumbromid inte är en utlösande faktor för malign hypertermi. Sällsynta fall av malign hypertermi vid användning av rokuroniumbromid har observerats under övervakningen efter godkännandet för försäljning, men något orsakssamband har inte konstaterats.

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 urin och galla ska det användas med försiktighet till patienter med kliniskt relevant lever- och/eller gallvägssjukdom och/eller njursvikt. Förlängd verkningstid har observerats i dessa patientgrupper vid doser på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt (se avsnitt 4.2).

Förlängd cirkulationstid

Tillstånd med förlängd cirkulationstid, t.ex. kardiovaskulära sjukdomar, hög ålder och ödematösa tillstånd med ökad distributionsvolym, kan leda till långsammare tillslag. Verkningstiden kan också förlängas till följd av minskad plasmaclearance.

Neuromuskulära sjukdomar

Liksom andra neuromuskulärt blockerande substanser ska rokuroniumbromid användas med yttersta försiktighet till patienter med en neuromuskulär sjukdom (myasthenia gravis), muskelsjukdomar (myopatier) eller vid motoriska följdtillstånd (pares, plegi) som konsekvens av en akut olycka (ryggmärgsskada, poliomyelit, immobilisering under lång tid) eftersom responsen på neuromuskulära blockerare kan vara betydligt förändrad i dessa fall. Förändringens omfattning och natur kan variera kraftigt. Hos patienter med myasthenia gravis, myastent syndrom (Eaton-Lambert) eller myopatier, kan låga doser rokuroniumbromid få stora effekter. Hos patienter med motoriska följdtillstånd är känsligheten för rokuroniumbromid lägre (ökade doser). Vid dessa tillstånd ska rokuroniumbromid titreras efter behandlingssvar.

Hypotermi

Vid kirurgi som utförs under hypotermi ökar den neuromuskulära blockaden av rokuroniumbromid och verkningstiden förlängs.

Fetma

I likhet med andra neuromuskulärt blockerande substanser kan rokuroniumbromid förlänga verkningstiden och tiden för spontanåterhämtning hos obesa patienter om dosen beräknas utifrån faktisk kroppsvikt.

Till överviktiga eller obesa patienter (övervikt på mer än 30 % över idealvikten) ska dosen reduceras baserat på den teoretiska vikten.

Brännskador

Patienter med brännskador kan utveckla resistens mot icke-depolariserande muskelavslappnande läkemedel. Därför rekommenderas titrering av dosen efter behandlingssvar.

Tillstånd som kan öka effekten av rokuroniumbromid

Hypokalemi (t.ex. efter kraftiga kräkningar, diarré och behandling med diuretika), hypermagnesemi, hypokalcemi (efter större transfusioner), hypoproteinemi, dehydrering, acidosis, hyperkapni och kakexi. Svåra elektrolytrubbningar, förändrat blod-pH och dehydrering måste därför om möjligt korrigeras innan rokuroniumbromid administreras.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande läkemedel har visat sig påverka styrkan hos och/eller verkningstiden för icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande substanser.

Ökad effekt

- Halogenerade volatila anestetika förstärker den neuromuskulära blockaden av rokuroniumbromid. Effekten visar sig endast vid underhållsdosering (se avsnitt 4.2). Reversering av blockaden med acetylkolinesterashämmare kan också vara försvagad.
- Efter intubering med suxametonium (se avsnitt 4.4)

Andra läkemedel:

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

Varierande effekt

- Administrering av andra icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande medel i kombination med rokuroniumbromid kan resultera i förstärkning eller försvagning av den neuromuskulära blockaden, beroende på vilka neuromuskulära blockerare som används och i vilken ordning.
- Suxametonium kan förstärka eller försvaga den neuromuskulärt blockerande effekten när det administreras efter rokuroniumbromid.

Effekten av rokuroniumbromid på andra läkemedel

- Rokuroniumbromid i kombination med lidokain kan resultera i snabbare tillslag för lidokain.

Pediatriisk population

Inga formella interaktionsstudier har utförts på pediatriiska patienter. Ovan nämnda interaktioner hos vuxna ska beaktas även för pediatriiska patienter, liksom varningar och försiktighet (se avsnitt 4.4) för dessa substanser.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns inga data om rokuroniumbromids effekter på fertiliteten.

Graviditet

När det gäller rokuroniumbromid finns det inga kliniska data om exponering för substansen under graviditet. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet, embryonal utveckling eller fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling.

Försiktighet ska iakttas vid användning av rokuroniumbromid till gravida kvinnor.

Kejsarsnitt

Vid kejsarsnitt kan rokuroniumbromid ingå som en del i en snabb induktionsteknik, under förutsättning att inga intuberingssvårigheter förväntas och att en tillräcklig dos anestetikum har administrerats eller efter intubering som underlättats av suxametonium. Rokuroniumbromid, administrerat i doser om 0,6 mg per kg har visat sig vara säkert att använda vid kejsarsnitt. Rokuroniumbromid påverkar inte Apgar-poäng, muskeltonus hos fostret eller kardiorespiratorisk adaptation. Genom prov från navelsträngsblod har man visat att rokuroniumbromid passerar placenta i endast begränsad omfattning och inte ger några kliniska biverkningar hos det nyfödda barnet.

Anm. 1: Doser på 1,0 mg/kg kroppsvikt har studerats under snabbinduktion av anestesi, dock inte hos patienter som genomgår kejsarsnitt. Av denna anledning rekommenderas endast dosen 0,6 mg/kg till denna patientgrupp.

Anm. 2: Eftersom magnesiumsalter förstärker den neuromuskulära blockaden kan reversering av neuromuskulär blockad efter administrering av blockerande medel bli fördröjd eller otillräcklig hos patienter med havandeskapsförgiftning som behandlas med magnesiumsalter. Hos dessa patienter ska därför dosen av rokuroniumbromid reduceras och titreras baserat på svar i form av muskeltryckningar.

Amning

Det är okänt om rokuroniumbromid utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat på mycket små mängder rokuroniumbromid i mjölken.

Rokuroniumbromid ska endast ges till ammande kvinnor om ansvarig läkare bedömer att nyttan överstiger riskerna. Kvinnan bör avstå från att amma under fem elimineringsstider för rokuronium, d.v.s. cirka 6 timmar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom rokuroniumbromid används vid generell anestesi ska de vanliga försiktighetsåtgärderna efter generell anestesi iakttas för ambulatoriska patienter.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är smärta/reaktion vid injektionsstället, förändring av vitala tecken samt förlängd neuromuskulär blockad. De oftast rapporterade allvarliga biverkningarna under övervakningen

efter godkännandet för försäljning är anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner och tillhörande symtom. Se även förklaringar under tabellen.

Organsystem enligt MedDRA	Rekommenderad term enligt MedDRA ¹		
	Mindre vanliga/sällsynta ² ($< 1/100$, $\geq 1/10\ 000$)	Mycket sällsynta ² ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens ² (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemsjukdomar		Överkänslighet Anafylaktisk reaktion Anafylaktoid reaktion Anafylaktisk chock Anafylaktoid chock	
Ögon			Mydriasis ³ Fixerade pupiller ³
Centrala och perifera nervsystemet		Slapp paralis	
Hjärtsjukdomar	Takykardi		Kounis syndrom
Vaskulära sjukdomar	Hypotoni	Cirkulationskollaps och chock Värmevallningar	
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar		Bronkospasm	
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad		Angioödem Urtikaria Hudutslag Erytematöst hudutslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelsvaghet	
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Ineffektivt läkemedel Minskad effekt av/behandlingssvar på läkemedel Ökad effekt av/behandlingssvar på läkemedel Smärta på injektionsstället Reaktion på injektionsstället	Ansiktsödem	
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Förlängd neuromuskulär blockad Fördröjd återhämnning efter anestesi	Luftvägskomplikationer på grund av anestesi	

¹ Frekvenserna har beräknats baserat på data från övervakningsrapporter efter godkännandet från försäljning och från litteraturen.

² Inga exakta frekvenser kan erhållas från övervakningsdata efter godkännandet för försäljning. Den rapporterade frekvensen har därför delats in i tre i stället för fem kategorier.

³ I samband med en potentiell ökning av permeabilitet eller försvagning av blod-hjärnbarriären.

Klasseffekter

Anafylaktiska reaktioner

Allvarliga anafylaktiska reaktioner mot neuromuskulära blockerare, även rokuroniumbromid, har rapporterats, om än som mycket sällsynta. Anafylaktisk/anafylaktoida reaktioner inkluderar symtom som bronkospasm, kardiovaskulära förändringar (t.ex. hypotoni, takykardi och cirkulationskollaps/chock) och kutana förändringar (t.ex. angioödem, urtikaria). Dessa reaktioner har i en del fall fått dödlig utgång. Eftersom dessa reaktioner kan vara mycket allvarliga ska de alltid tas med i beräkningen och nödvändiga försiktighetsåtgärder vidtas (se även avsnitt 4.4).

Histaminfrisättning och histaminliknande reaktioner

Eftersom neuromuskulärt blockerande substanser är kända för att kunna inducera histaminfrisättning, både lokalt vid injektionsstället och systemiskt, ska klåda och erytematösa reaktioner på injektionsstället och/eller systemiska histaminliknande (anafylaktoida) reaktioner alltid beaktas när dessa läkemedel administreras (se även "Anafylaktoida reaktioner" ovan).

I kliniska studier har endast en lätt ökning av genomsnittliga histaminnivåer i plasma observerats efter en snabbbolus på 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 biverkningen av neuromuskulärt blockerande medel som klass betraktat är längre farmakologisk verkan än vad som behövs. Effekten kan variera från muskelsvaghet till djup och långvarig paralis av skelettmuskulaturen som resulterar i andningsinsufficiens eller apné.

Lokala reaktioner på injektionsstället

Smärta på injektionsstället har rapporterats vid snabbinduktion av anestesi, särskilt om patienten ännu inte har förlorat medvetandet helt och i synnerhet om 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.

Pediatrisk population

En metaanalys av 11 kliniska studier på pediatrika patienter (n = 704) med rokuroniumbromid (upp till 1 mg/kg kroppsvikt) visade att takykardi var en biverkning som förekom med frekvensen 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 via det Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

.

4.9 Överdoser

Vid överdosering och förlängd neuromuskulär blockad ska patienten fortsatt ventileras och sederas. Det finns två möjligheter till reversering av neuromuskulär blockad i denna situation: 1) Hos vuxna kan sugammadex användas mot kraftig (total) och djup blockad. Dosen av sugammadex beror på graden av den neuromuskulära blockaden.

2) En acetylcholinesterashämmare (t.ex. neostigmin, edrofonium eller pyridostigmin) eller sugammadex kan användas när spontan återhämtning har börjat, och ska ges i lämplig dos. Administreringen bestäms utifrån data från utrustning som övervakar kurariseringen, i synnerhet när man får 4 tydliga svar från tummens adduktormuskel vid stimulering med train-of-four. Om administrering av acetylcholinesterashämmare inte reverserar rokuroniumbromids neuromuskulära verkan ska ventilation

fortsätta tills patienten spontanandas. Upprepad administrering av en actylkolinesterashämmare kan medföra risker.

I djurstudier sågs kraftigt nedsatt kardiovaskulär funktion som slutligen ledde till hjärtsvikt först vid en kumulativ dos på $750 \times \text{ED}_{90}$ (135 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: muskelavslappnande medel, perifert verkande, övriga kvartära ammoniumföreningar, ATC-kod: M03A C09

Verkningsmekanism

Rocuronium bromide Aguetant (rokuroniumbromid) är en icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande substans med snabbt tillslag. Den har de karakteristiska farmakologiska egenskaperna för läkemedelsklassen (kurareliknande). Den verkar genom kompetitiv blockering av de kolinerga nikotinreceptorerna på motorneuronens ändplattor. Effekten motverkas av acetylcholinesterashämmare som neostigmin, edrofonium och pyridostigmin.

Farmakodynamisk effekt

ED_{90} (den dos som krävs för att ge 90 % blockad av tumryckningarna vid stimulering av ulnarnerven) vid intravenös anestesi är cirka 0,3 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt. ED_{95} är lägre hos nyfödda och spädbarn än hos vuxna och barn (0,25; 0,35 respektive 0,40 mg per kg).

Klinisk verkningstid (tid från administrering till återhämtning av muskelkontraktionsamplituden till 25 % av kontrollvärdet) vid en dos på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt är 30-40 minuter. Total verkningstid (tid från spontan återhämtning av muskelkontraktionsamplituden till 90 % av kontrollvärdet) är 50 minuter.

Tiden för spontan återhämtning av muskelkontraktionen från 25 % till 75 % av kontrollvärdet efter en bolusdos på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt är 14 minuter. Vid en lägre dos på 0,3-0,45 mg rokuroniumbromid per kg ($1-1,5 \times \text{ED}_{90}$) inträder effekten långsammare och verkningstiden är kortare. Vid en högre dos på 2 mg per kg är verkningstiden 110 minuter.

Intubering under rutinanestesi

Vid en dos på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt ($2 \times \text{ED}_{90}$ under intravenös anestesi) kan adekvata intuberingsförhållanden uppnås hos nästan alla patienter inom 60 sekunder, med utmärkta intuberingsförhållanden hos 80 % av patienterna. Generell muskelavslappning tillräcklig för alla typer av kirurgi uppnås inom 2 minuter efter denna dos. Efter administrering av 0,45 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt uppnås acceptabla intuberingsförhållanden efter 90 sekunder.

Snabbinduktion

Under snabbinduktion av anestesi med propofol eller fentanyl/tiopental uppnås acceptabla intuberingsförhållanden inom 60 sekunder hos 93 % respektive 96 % av patienterna efter administrering av 1 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt.

Av dessa klassas intuberingsförhållandena som utmärkta i 70 % av fallen.

Klinisk verkningstid med denna dos är cirka 1 timme, varefter den neuromuskulära blockaden kan reverseras utan risk. Efter administrering av dosen 0,6 mg rokuroniumbromid per kg uppnås acceptabla intuberingsförhållanden inom 60 sekunder hos 81 % respektive 75 % av patienterna vid snabbinduktion av anestesi med propofol eller fentanyl/tiopental.

Paediatric 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 minut) är något längre än hos spädbarn, småbarn och barn (0,4, 0,6 respektive 0,8 min.). Verkningstid och tid till återhämtning är normalt kortare hos barn än hos spädbarn och vuxna. En jämförelse mellan pediatrika åldersgrupper visade att genomsnittlig tid till

återkomst av T₃ var förlängd hos nyfödda och spädbarn (56,7 minuter respektive 60,7 minuter) jämfört med hos småbarn, barn och ungdomar (45,4; 37,6 respektive 42,9 minuter).

Genomsnittlig tid (SD) till tillslag och klinisk varaktighet efter initial intuberingsdos* på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg under (underhålls-)anestesi med sevofluran/kväveoxid och isofluran/kväveoxid (pediatriska patienter)

	Tid till maximal blockad** (minuter)	Tid till återkomst av T ₃ ** (minuter)
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)
Småbarn (3-23 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

*Rokuroniumdos administrerad inom 5 sekunder

**Beräknat från avslutad intuberingsdos av rokuronium

Äldre patienter och patienter med lever- och/eller gallgångssjukdom och/eller nedsatt njurfunktion

Verkningstiden för underhållsdoser på 0,15 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt kan vara något förlängd vid anestesi med enfluran och isofluran hos äldre patienter och hos patienter med lever- eller njursjukdom (cirka 20 minuter) jämfört med hos patienter med normalt fungerande utsöndringsorgan under intravenös anestesi (cirka 13 minuter) (se avsnitt 4.2). Vid upprepade doser som ges enligt rekommendationerna har ingen ackumuleringseffekt (progressiv förlängning av verknings tiden) observerats.

Intensivvård

Efter kontinuerlig långtidsinfusion under intensivvård beror tiden för återhämtning till TOF-kvot 0,7 på den neuromuskulära blockadens djup när infusionen avslutas. Efter kontinuerlig infusion i 20 timmar eller mer är mediantiden (intervall) från återkomst av T₂ vid TOF-stimulering till återhämtning till TOF-kvot 0,7 cirka 1,5 (1-5) timmar hos patienter utan multipel organsvikt och 4 (1-25) hos patienter med multipel organsvikt.

Hjärt-kärllkirurgi

Hos patienter som genomgår hjärt-kärllkirurgi är de vanligaste kardiovaskulära effekterna under tillslag av maximal blockad vid doser på 0,6-0,9 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt en lätt och kliniskt obetydlig ökning av hjärtfrekvensen på upp till 9 % och en ökning av genomsnittligt arteriellt blodtryck på upp till 16 % jämfört med kontrollvärdena.

Reversering av den muskelrelaxerande effekten

Verkan av rokuroniumbromid kan hävas av antingen sugammadex eller acetylkolinesterashämmare (neostigmin, pyridostigmin eller edrefonium).

Sugammadex kan användas för rutinmässig reversering (vid 1-2 PTC [post-tetanic counts] till återkomst av T₂), eller för omedelbar reversering (3 minuter efter administrering rokuroniumbromid). Acetylkolinesteras kan ges vid återkomst av T₂ eller vid första tecknen på klinisk återhämtning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering av en engångsbolusdos rokuroniumbromid förändras plasmakoncentrationen i tre exponentiella faser. Hos vuxna är medelvärdet (95 % konfidensintervall) för halveringstiden i elimineringsfasen 73 (66-80) minuter, distributionsvolymen (skenbar) vid steady state är 203 (193-214) ml/kg och plasmaclearance är 3,7 (3,5-3,9) ml/kg per minut.

Rokuroniumbromid utsöndras via urin och galla. Cirka 40 % utsöndras via urinen inom 12-14 timmar. Efter administrering av en radiomärkt dos rokuroniumbromid är den genomsnittliga utsöndringen av radioaktiviteten 47 % i urinen och 43 % i feces efter 9 dagar. Cirka 50 % återfinns som oförändrat rokuronium.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för rokuroniumbromid hos pediatrika patienter (n = 146) i åldern 0 t.o.m. 17 år har analyserats genom populationsanalys av ett sammanslaget dataset från två kliniska studier där anestesi inducerades med sevofluran och upprätthölls med isofluran/kväveoxid. Samtliga farmakokinetiska parametrar befanns vara linjärt proportionella mot kroppsvikten, vilket påvisades genom likvärdig clearance (l/kg/h). Distributionsvolymen (l/kg) och halveringstiden i elimineringsfasen (h) minskar med åldern (år). Farmakokinetiska parametrar för typiska pediatrika patienter i respektive åldersgrupp sammanfattas nedan:

Beräknade farmakokinetiska (PK) parametrar (genomsnitt [SD]) för rokuroniumbromid hos typiska pediatrika patienter under induktion med sevofluran och kväveoxid och underhållsanestesi med isofluran/kväveoxid

PK-parameter	Ålder				
	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)
$t_{1/2\beta}$ (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

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

I kontrollerade studier hade äldre patienter och patienter med njursvikt lägre clearance, i de flesta studier dock utan statistisk signifikans. Hos patienter med leversvikt var genomsnittlig halveringstid i elimineringsfasen 30 minuter längre och genomsnittlig plasmaclearance minskad med 1 ml/kg/min. (se avsnitt 4.2).

Intensivvård

Efter kontinuerlig infusion under 20 timmar eller mer i syfte att underlätta mekanisk ventilation var genomsnittlig halveringstid i elimineringsfasen förlängd och genomsnittlig (skenbar) distributionsvolym under steady state var förhöjd. Stor variation mellan olika patienter har konstaterats i kliniska studier, beroende på typen och omfattningen av (multipel) organsvikt och patientens tillstånd. Hos patienter med multipel organsvikt är halveringstiden i elimineringsfasen ($\pm$ SD) 21,5 ($\pm$ 3,3) timmar, skenbar distributionsvolym vid steady state är 1,5 ($\pm$ 0,8) l/kg och plasmaclearance är 2,1 ($\pm$ 0,8) ml/kg/min.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I kliniska studier observerades effekter endast vid exponeringar som bedömdes ligga betydligt över exponeringen hos människa, vilket tyder på ringa relevans för den kliniska användningen.

Det finns inga lämpliga modeller för djurstudier som avspeglar den oftast mycket komplexa situationen inom intensivvården. Därför bygger säkerheten för Rocuronium bromide Aguettant när det används för att underlätta mekanisk ventilation inom intensivvården huvudsakligen på resultat från kliniska studier.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetattrihydrat (E 262)

Natriumklorid

Ättiksyra, koncentrerad (för pH-justering) (E 260)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

Rokuroniumbromid är även inkompatibelt med intralipid.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter öppnandet måste läkemedlet användas omedelbart.

Detta läkemedel kan förvaras i temperaturer upp till 30 °C i högst 12 veckor. När läkemedlet väl har tagits ut ur kylskåpet måste det kasseras efter 12 veckor. Läkemedlet får inte sättas tillbaka i kylskåp efter att ha förvarats utanför kylskåp. Lagringsperioden får inte överskrida hållbarhetstiden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta (polypropen), med kolvstopp (klorbutyl), utan nål, med en graderad självhäftande transparent etikett (graderad i steg om 0,2 ml från 0 till 5 ml). Ett lock (polypropen) skyddar sprutans spets.

Varje förfylld spruta är separat förpackad i transparent blister.

Finns i kartong om 10 förfyllda sprutor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Bruksanvisning

Följ nedanstående anvisningar noga vid iordningställande av sprutan

Den förfyllda sprutan ska endast användas till en patient. Kassera sprutan efter användning. Sprutan får inte återanvändas.

Innehållet i en öppnad och intakt blisterförpackning är sterilt. Blistret får inte öppnas förrän sprutan ska användas.

Innan sprutan används ska en visuell kontroll göras avseende partiklar och missfärgning. Lösningen får endast användas om den är klar, färglös till svagt brungul och fri från partiklar och fällning.

Använd inte läkemedlet om sprutans försegling är bruten.

Använd inte läkemedlet om det finns synliga tecken på försämring.

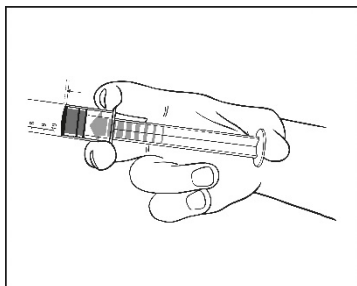
Sprutans yttertytor är sterila fram tills blistret har öppnats. Blistret får inte öppnas förrän sprutan ska användas.

Om aseptisk metod används vid hanteringen kan detta läkemedel placeras på en steril yta när det har tagits ut ur blistret.

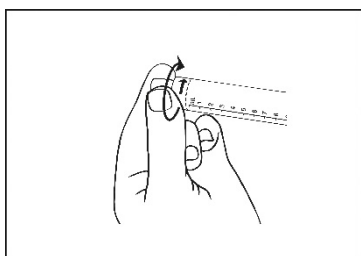
Volymen som ska administreras ska beräknas enligt lämplig dosering.

Den förfyllda sprutan är inte lämplig för administrering av mycket exakta läkemedelsvolymmer till barn under 2 år (se avsnitt 4.2).

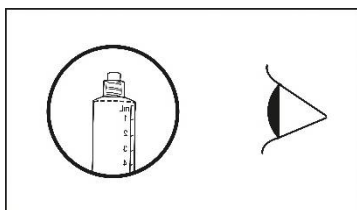
1) Ta upp den sterila förfyllda sprutan ur blisterförpackningen.



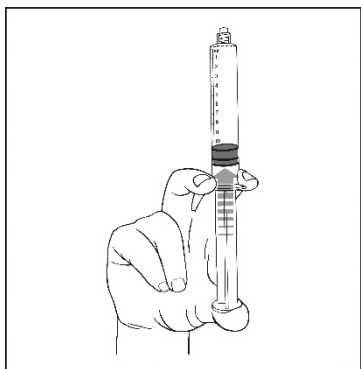
2) Tryck på kolven för att frigöra proppen. Steriliseringsprocessen kan göra att proppen fastnar i sprutcylindern.



3) Vrid av locket i sprutans ände för att bryta förseglingen. Rör inte vid den exponerade lueranslutningen – den kan kontamineras.



4) Kontrollera att förseglingen på sprutan har avlägsnats helt. Om så inte är fallet, sätt tillbaka locket och vrid igen.



5) Tryck försiktigt in kolven så att sprutan töms på luft.

6) Koppla sprutan till venkatetern med hjälp av ett luer-/luerlocksystem. Tryck långsamt in kolven och injicera korrekt volym. Administrera läkemedlet i enlighet med lämplig administreringsväg.

Den förfyllda sprutan är inte avsedd för sprutpumpar. Den förfyllda sprutan är klar för administrering av läkemedlet och lösningen är inte lämplig för spädning i infusionspåse.

En spruta som har skadats eller har hanterats under icke-sterila förhållanden får inte användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoire Aguettant
1 rue Alexander Fleming

69007 Lyon
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

63115

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-03-05

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-23