

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rocuronium hameln 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

En injektionsflaska med 2,5 ml innehåller 25 mg rocuroniumbromid.

En injektionsflaska/ampull med 5 ml innehåller 50 mg rocuroniumbromid.

En injektionsflaska/ampull med 10 ml innehåller 100 mg rocuroniumbromid.

Hjälpämne med känd effekt:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös till ljusbrun lösning.

Lösningens pH: 3,8 – 4,2

Osmolalitet: 270–310 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rocuroniumbromid 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 rocuroniumbromid också indicerat för att underlätta trakealintubation vid snabbinduktion och som tilläggsmedicinering (korttidsanvändning) på intensivvårdsavdelningar (t.ex. för att underlätta intubering).

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

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.

Kirurgiska ingrepp

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:

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

Verkningstiden för en intubationsdos kommer dock att vara längre hos nyfödda och spädbarn än hos barn (se avsnitt 5.1).

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

För barn rekommenderas därför samma initiala infusionshastighet 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.

Erfarenheten av rokuroniumbromid under snabbinduktion hos pediatrika patienter är begränsad.

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

Dosering för geriatriska patienter och patienter med lever- och/eller gallvägsjukdom 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).

Dosering för 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

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 rokuroniumbromid 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 hameln. För att förhindra komplikationer till restkurarisering rekommenderas att extubering genomförs först sedan patienten 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 orsaka restkurarisering efter extubering i den postoperativa fasen (såsom läkemedelsinteraktioner eller patientens tillstånd) bör också beaktas. Om detta inte görs som en del av rutinmässig klinisk praxis bör användande av reverserande medel (såsom sugammadex eller acetylkolinesterashämmare) övervägas, särskilt i fall där restkurarisering troligare 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 iaktas 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.

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.

Eftersom rokuroniumbromid alltid används tillsammans med övriga 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 anestesi-start. Djurstudier har påvisat att rokuroniumbromid inte är en utlösande faktor för malign hypertermi. Sällsynta fall av malign hypertermi vid användande av rokuronium har observerats vid undersökning efter marknadsföring; orsakssamband har dock inte kunnat bevisas.

Myopati har 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).

Rokuronium bör endast administreras efter full återhämtning 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 verkningsstid 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. Verkningsvaraktighet kan också 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 hypotermitillstånd ökar den neuromuskulärt blockerande effekten av rokuroniumbromid och verkningsstiden förlängs.

Kraftig övervikt

Som andra neuromuskulärt blockerande substanser kan rokuroniumbromid förlänga verkningsstiden 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.

Pediatrisk population

Samma varningar och försiktighetsåtgärder ska beaktas som för vuxna.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium 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:

Förstärkt effekt:

- halogenerade inhalationsanestetika förstärker neuromuskulärt blockerande effekten av rokuroniumbromid. Effekten visar sig enbart vid underhållsdosering (se avsnitt 4.2). Reversering av blockaden med acetylcholinesterashämmare kan också hämmas.
- höga doser av: tiopental, metohexital, ketamin, fentanyl, gammahydroxybutyrat, etomidat och propofol
- övriga icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande substanser.
- tidigare administrering av 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, tiamin, MAO-hämmare, kinidin och dess isomer kinin, protamin, adrenerga blockerande medel, magnesiumsalter, kalciumkanalblockerare, litiumsalter och lokala anestetika (intravenöst lidokain, epiduralt bupivakain) samt akut administrering av fenytoin eller betablockerare.

Minskad effekt:

- neostigmin, edrofonium, pyridostigmin, aminopyridinderivat
- tidigare långvarig administrering av kortikosteroider, fenytoin eller karbamazepin
- noradrenalin, azatioprin (effekten är endast övergående och begränsad), teofyllin, kalciumklorid, kaliumklorid
- proteashämmare (gabexat, ulinastatin).

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. Restkurerisering har rapporterats efter postoperativ tillförsel av följande läkemedel: aminoglykosid-, linkosamid-, polypeptid- och acylaminopenicillinantibiotika, kinidin, kinin och magnesiumsalter (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population:

Inga formella interaktionsstudier har utförts. De ovan nämnda interaktionerna för vuxna samt särskilda varningar och försiktighetsåtgärder (se avsnitt 4.4) bör även tas i beaktande för pediatriska patienter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga kliniska data finns för exponering för rokuroniumbromid vid graviditet. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av rokuroniumbromid till gravida kvinnor.

Kejsarsnitt

Hos patienter som genomgår kejsarsnitt kan rokuroniumbromid användas som en del av snabb sekventiell induktion om inga intuberingssvårigheter förutses och en tillräcklig dos av anestetika ges eller efter suxametoniumunderlättad intubering. Rokuroniumbromid som ges i doser på 0,6 mg/kg har visats vara säkert för patienter som genomgår kejsarsnitt. Rokuroniumbromid påverkar inte Apgar-poäng, fostrets muskeltonus eller kardiorespiratorisk anpassning. Blodprover från navelsträngen visar att endast begränsad mängd rokuroniumbromid överförs via placenta vilket inte leder till synbara kliniska biverkningar hos den nyfödda.

Anmärkning 1: doser på 1,0 mg/kg har utvärderats för snabb sekventiell induktion vid narkos men inte på patienter som genomgår kejsarsnitt. Av detta skäl rekommenderas endast en dos på 0,6 mg/kg för denna patientgrupp.

Anmärkning 2: Reversering av neuromuskulär blockad som inducerats av neuromuskulära blockerare kan hämmas eller vara otillfredsställande hos patienter som får magnesiumsalter för havandeskapsförgiftning eftersom magnesiumsalter förstärker neuromuskulär blockering. Av detta skäl bör doseringen av rokuroniumbromid hos dessa patienter minskas och titreras efter gensvar.

Amning

Det är okänt om rokuroniumbromid utsöndras i bröstmjolk hos människa. Djurstudier har visat obetydliga nivåer av rokuroniumbromid i bröstmjolk. Rokuroniumbromid bör endast ges till ammande kvinnor när den behandlande läkaren anser att fördelarna överväger riskerna. Efter administrering av enkeldos bör amning upphöra under fem eliminationshalveringstider för rokuronium, dvs. under cirka 6 timmar.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om detta läkemedels effekt på din fertilitet.

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.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är smärta/reaktion vid injektionsstället, förändring i vitala funktioner och förlängd neuromuskulär blockad. Den vanligaste rapporterade allvarliga biverkningen, efter marknadsföring, är "anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner" och tillhörande symtom. Se även förklaringarna i nedanstående tabell.

MedDRA- organklass	Biverkning ¹		
	Mindre vanliga/sällsynta ² ($<1/100$, $>1/10\,000$)	Mycket sällsynta ($<1/10\,000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet		Överkänslighet Anafylaktisk reaktion Anafylaktoid reaktion Anafylaktisk chock Anafylaktoid chock	
Centrala och perifera nervsystemet		Slapp förlamning	

Hjärtat	Takykardi		Kounis syndrom
Ögon			Mydriasis ³ Fixerade Pupiller ³
Blodkärl	Hypotoni	Cirkulationskollaps och chock Rodnad	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Bronkospasm	Apné Andningssvikt
Hud och subkutan vävnad		Angioödem Urtikaria Utslag Erytematöst utslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelsvaghet ⁴ Steroid myopati ⁴	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Läkemedlet har ingen effekt Läkemedlets effekt/terapeutiskt gensvar minskat Läkemedlets effekt/terapeutiskt gensvar ökat Smärta vid injektionsstället Reaktion vid injektionsstället		
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Förlängd neuromuskulär blockad Försenad återhämtning efter anestesi	Luftvägskomplikationer av anestesi	

[1] Frekvenserna är beräknade utifrån rapporter vid undersökning efter marknadsföring samt data från litteraturen.

[2] Data från undersökningen efter marknadsföring kan inte ange exakta siffror för incidens. Av denna anledning delades rapporteringsfrekvensen upp i tre istället för fem kategorier.

[3] I samband med en potentiellt ökad permeabilitet eller försvagning av Blod-hjärnbarriären

[4] efter långvarig användning på intensivvårdsavdelning

Ytterligare information om biverkningar:

Anafylaktisk reaktion

Mycket sällsynta fall av allvarliga anafylaktiska reaktioner på neuromuskulära blockerare som rokuroniumbromid har rapporterats.

Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner omfattar: bronkospasmer, kardiovaskulära förändringar (t.ex. hypotoni, takykardi, cirkulationskollaps/chock) och kutana förändringar (t.ex. angioödem, urtikaria). Dessa reaktioner har i vissa fall haft dödlig utgång. På grund av den möjliga allvarlighetsgraden av dessa reaktioner bör de alltid antas kunna uppstå och nödvändiga försiktighetsåtgärder bör vidtas.

Lokal reaktion vid injektionsstället

Vid snabbinduktionsanestesi har smärta vid injektionsstället rapporterats, detta framförallt 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 och systemiskt, bör risken för utveckling av klåda och erytematösa reaktioner på injektionsstället och/eller generaliserade histaminliknande (anafylaktoida) reaktioner såsom bronkospasm och kardiovaskulära förändringar t.ex. hypotoni och takykardi alltid beaktas när dessa läkemedel ges. Hudutslag, exantem, urtikaria, bronkospasm och hypotoni har mycket sällan rapporterats hos patienter som getts rokuroniumbromid.

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.

Myopati

Myopati har rapporterats efter användning av diverse neuromuskulära blockerare på intensivvårdsavdelning i kombination med kortikosteroider (se avsnitt 4.4).

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.

Pediatrisk population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Vid eventuell överdosering och förlängd neuromuskulär blockad skall man fortsätta ventilera patienten och sederingen fortsätta. Två valmöjligheter finns för reversering av neuromuskulär blockad:

- (1) Hos vuxna kan sugammadex användas för att reversera intensiv och djup blockad. Dosen av sugammadex som ska administreras beror på halten av neuromuskulär blockering.
- (2) En acetylkolinesterashämmare (t.ex. neostigmin, edrofonium, pyridostigmin) eller sugammadex kan användas när spontan återhämtning inträder och bör ges i adekvata doser. Om administrering av en acetylkolinesterashämmare inte häver den neuromuskulära effekten av rokuroniumbromid, måste den artificiella ventileringen fortsätta tills den spontana andningen är återställd. Upprepade doser av acetylkolinesterashämmare kan vara farliga.

I djurstudier förekom kraftig depression av den kardiovaskulära funktionen som ytterst ledde till hjärtkollaps inte förrän en kumulativ dos på $750 \times \text{ED}_{90}$ (135 mg per kg kroppsvikt) administrerades.

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. Effekten motverkas av acetylkolinesterashämmare som neostigmin, edrofonium och pyridostigmin.

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. Effektiv dos₉₅ hos spädbarn är lägre än hos vuxna och barn (0,25, 0,35 respektive 0,40 mg/kg).

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 (2x ED₉₀ 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 % (återhämtnings-index) 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 (1-1½ x 2 x ED₉₀) inträder effekten långsammare och varar kortare tid (13 - 26 minuter). Vid höga doser på 2 mg/kg är klinisk varaktighet 110 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 x ED₉₀ 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 blockerings effekt 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 T₂-responsen 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. Jämförelser mellan olika 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 resp. 0,8 min). Durationen för relaxationen och tiden till återhämtande tenderar att vara kortare hos barn jämfört med spädbarn och vuxna. Jämförelser mellan olika pediatrika åldersgrupper visade att den genomsnittliga tiden till återkomst av T3 var förlängd hos nyfödda och spädbarn (56,7 resp. 60,7 min) jämfört med småbarn, barn och ungdomar (45,3, 37,6 resp. 42,9 min).

Genomsnittlig tid (SD) till tillslag och klinisk varaktighet efter 0,6 mg/kg initial intubationsdos av rokuronium under anestesi med sevofluran/lustgas och isofluran/lustgas (underhållsdos) i PP-gruppen (pediatriska patienter)*

	Tid till max 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

* Dos rokuronium administrerad inom 5 sekunder.

** Beräknad från slutet av administreringen av rokuroniumintubationsdosen

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

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 upprepade underhållsdosering på rekommenderad nivå har observerats.

Hjärt-kärllkirurgi

Hos patienter som skall genomgå hjärt-kärllkirurgi 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.

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).

Vid administrering som kontinuerlig infusion för att underlätta mekanisk ventilering 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

Farmakokinetiska egenskaper för rokuroniumbromid hos pediatrika patienter (n=146) i åldrarna 0 till 17 år utvärderades med hjälp av en populationsanalys av poolade farmakokinetiska dataset från två kliniska studier under anestesi med sevofluran (induktion) och isofluran/lustgas (underhållsanestesi). Alla farmakokinetiska parametrar visade sig vara linjärt proportionella till kroppsvikten, vilket visades genom en liknande clearance ($\text{l}\cdot\text{hr}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). Distributionsvolymen ($\text{l}\cdot\text{kg}^{-1}$) och elimineringshalveringstiden (h) minskar med åldern (år). De farmakokinetiska parametrarna för typiska pediatrika patienter inom varje åldersgrupp sammanfattas nedan:

Beräknade PK-parametrar för rokuroniumbromid i typiska pediatrika patienter under anestesi med sevofluran och lustgas (induktion) och isofluran/lustgas (underhållsanestesi)

PK-parametrar	Åldersintervall patienter				
	Fullgångna nyfödda (0–27 dagar)	Spädbarn (28 dagar– 2 månader)	Småbarn (3–23 månader)	Barn (2–11 år)	Ungdomar (11-17 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)

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Inga karcinogenicitetsstudier har genomförts med rokuroniumbromid.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor
Ättiksyra, koncentrerad (för justering av pH)
Natriumklorid
Natriumacetat trihydrat

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 injektionsflaska/ampull: 3 år

Öppnad injektionsflaska/ampull: Produkten skall användas omedelbart efter öppnandet.

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.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C -8°C).

Förvaring utanför kylskåp:

Rocuronium hameln kan också förvaras utanför kylskåp i temperaturer up till 30°C, i högst 12 veckor, efter vilket det skall kasseras. Produkten skall inte ställas tillbaka i kylskåpet efter det att den har förvarats utanför. Förvaringstiden får inte överskrida hållbarhetstiden.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglösa ampuller av glas (typ I) med 5 ml eller 10 ml innehåll.

Färglösa injektionsflaskor av glas (typ I) med gummikork av klorbutyl och aluminiumlock. Innehåll i injektionsflaskorna: 2,5 ml, 5 ml eller 10 ml.

Förpackningsstorlekar:

Förpackning om 5 och 10 injektionsflaskor som var och en innehåller 2,5 ml.

Förpackning om 5, 10 och 12 injektionsflaskor/ampuller som var och en innehåller 5 ml.
Förpackning om 5, 10 och 12 injektionsflaskor som var och en innehåller 10 ml.
Förpackning om 5 och 10 ampuller som var och en innehåller 10 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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.

Rocuronium hameln 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 infusions slang med övriga läkemedel är det viktigt att infusions slangen 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.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25535

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2009-03-13/2011-11-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-12-15