

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rocuronium bromide Kalceks 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 10 mg rocuroniumbromid.

Hvert hetteglass med 5 ml oppløsning inneholder 50 mg rocuroniumbromid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: 1 ml inneholder 1,64 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs til svakt gul oppløsning, uten synlige partikler.

pH i oppløsningen er 3,8–4,2.

Osmolalitet er ca. 280 mosmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Rocuroniumbromid er indisert hos voksne og barn (fra nyfødte født ved termin til ungdom [0 til < 18 år]) som tillegg til generell anestesi for å underlette trakeal intubasjon under rutinemessig sekvensinduksjon og for å gi muskelrelaksasjon under kirurgi. Hos voksne er rocuroniumbromid også indusert for å underlette trakeal intubasjon under hurtig sekvensinduksjon og som tillegg i intensivavdeling for å underlette intubasjon og mekanisk ventilasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Som andre nevromuskulære blokkere skal rocuroniumbromid bare administreres av, eller administrasjonen overvåkes av, erfarne leger som er kjent med virkning og bruk av disse legemidlene.

Som andre nevromuskulære blokkere skal rocuroniumbromid doseres individuelt. Ved beregning av dosen må følgende tas i betraktning: Anestesimetode, forventet varighet av inngrepet, hvilken sedasjonsmetode som anvendes, forventet varighet av mekanisk ventilasjon, potensielle interaksjoner med legemidler som administreres samtidig og pasientens allmenntilstand.

En hensiktsmessig nevromuskulær overvåkingsteknikk anbefales for å evaluere nevromuskulær blokkade og reversering.

Inhalasjonsanestetika forsterker den nevromuskulære blokkerende effekten av rocuroniumbromid. Imidlertid blir denne forsterkningen først klinisk relevant når de inhalerte stoffene i løpet av anestesiperioden har nådd den vevskonsentrasjonen som er nødvendig for interaksjonen. Som en følge av dette bør den administrerte mengde rocuroniumbromid justeres ved å gi lavere vedlikeholdsdoser med lengre intervall, eller ved å bruke lavere infusjonshastighet ved langvarige prosedyrer (lenger enn 1 time) under inhalasjonsanestesi (se pkt. 4.5).

Til voksne pasienter kan følgende doseringsanbefalinger være en generell retningslinje for trakeal

intubering og muskelrelaksasjon for korte til langvarige kirurgiske prosedyrer og for bruk i intensivavdelinger.

Kirurgiske prosedyrer

Trakeal intubering

Standard intubasjonsdose rokuroniumbromid ved rutinemessig anestesi er 0,6 mg/kg. Adekvate intuberingsforhold oppnås deretter innen 60 sekunder hos nesten alle pasienter. For å underlette trakeal intubering under hurtig sekvensinduksjon anbefales en dose på 1,0 mg/kg rokuroniumbromid. Også her oppnås adekvate intuberingsforhold innen 60 sekunder hos nesten alle pasienter. Hvis en dose på 0,6 mg/kg rokuroniumbromid brukes ved hurtig sekvensinduksjon, anbefales det å intubere pasienten 90 sekunder etter at rokuroniumbromid er administrert.

For bruk av rokuroniumbromid under sekvensinduksjon av anestesi hos pasienter som gjennomgår keisersnitt, henvises det til pkt. 4.6.

Høyere doser

Skulle det være grunner for valg av høyere doser hos enkelte pasienter, er det ingen indikasjoner fra kliniske studier at bruk av innledende doser opptil 2 mg/kg rokuroniumbromid er forbundet med økt frekvens eller alvorlighetsgrad av kardiovaskulære effekter. Bruken av disse høye dosene med rokuroniumbromid reduserer tiden til innsetting av virkning og øker varigheten av virketiden (se pkt. 5.1).

Vedlikeholdsdosering

Den anbefalte vedlikeholdsdosen av rokuroniumbromid er 0,15 mg/kg. Ved langvarig inhalasjonsanestesi bør denne reduseres til 0,075–0,1 mg/kg. Vedlikeholdsdosen bør helst gis når “twitch height” er kommet tilbake til 25 % av “control twitch height” eller ved 2-3 utslag på TOF-monitor.

Kontinuerlig infusjon

Hvis rokuroniumbromid administreres som kontinuerlig infusjon, anbefales det å gi en bolusdose på 0,6 mg/kg og deretter å starte infusjonen når motoriske impulser begynner å komme tilbake. Infusjonshastigheten bør justeres slik at man opprettholder “twitch response” ved 10 % av “control twitch height, eller 1-2 utslag på TOF-monitor. Den nødvendige infusjonshastigheten for å opprettholde adekvat nevro-muskulær blokade på dette nivået hos voksne som får infusjonsanestesi, varierer fra 0,3–0,6 mg/kg/t (300–600 mikrogram/kg/t) og under inhalasjonsanestesi fra 0,3-0,4 mg/kg/t. Kontinuerlig overvåking av den nevro-muskulære blokaden er viktig fordi den nødvendige infusjonshastigheten vil variere fra pasient til pasient, og er avhengig av hvilken anestesimetode som anvendes.

Pediatrisk populasjon

Til nyfødte (0–27 dager), spedbarn (28 dager til 2 måneder), små barn (3–23 måneder), barn (2–11 år) og ungdom (12–17 år) er den anbefalte intubasjonsdose ved rutinemessig anestesi og vedlikeholdsdosering lik den som anbefales til voksne.

Effekten av én enkel intubasjonsdose vil likevel være lengre hos nyfødte og spedbarn enn hos barn (se pkt. 5.1).

Infusjonshastigheten ved kontinuerlig infusjon hos pediatriske pasienter er den samme som for voksne, med unntak av barn (2-11 år). Hos 2-11 år gamle barn kan en høyere infusjonshastighet være nødvendig.

Til barn (2–11 år) anbefales derfor samme initiale infusjonshastighet som til voksne, og denne bør deretter justeres under prosedyren for å opprettholde “twitch response” ved 10 % av “control twitch height” eller 1–2 utslag på TOF-monitor.

Erfaringen med bruk av rokuroniumbromid ved hurtig sekvensinduksjon av pediatriske pasienter er begrenset. Rokuroniumbromid anbefales derfor ikke for å underlette trakeale intuberingsforhold ved

hurtig sekvensinduksjon av pедиатriske pasienter.

Eldre og pasienter med sykdommer i lever og/eller galleveier og/eller nedsatt nyrefunksjon:

Standard intubasjonsdose for eldre og pasienter med sykdommer i lever og/eller galleveier og/eller nedsatt nyrefunksjon under rutinemessig anestesi er 0,6 mg/kg. En dose på 0,6 mg/kg bør overveies ved hurtig sekvensinduksjon av anestesi til pasienter der man forventer en forlenget virketid. Uansett hvilken anestesiteknikk som er brukt, er anbefalt vedlikeholdsdose for disse pasientene 0,075-0,1 mg/kg rokuroniumbromid, og den anbefalte infusjonshastigheten er 0,3–0,4 mg/kg/t (se ”Kontinuerlig infusjon”). (Se også pkt. 4.4)

Overvektige og tykke pasienter:

Når rokuroniumbromid brukes til overvektige eller tykke pasienter (definert som en kroppsvekt på 30 % eller mer over ideell kroppsvekt) bør dosen reduseres i forhold til beregnet ideell kroppsvekt.

Prosedyrer ved intensivbehandling

Trakeal intubering

Til trakeal intubering bør det anvendes samme doser som beskrevet ovenfor under kirurgiske prosedyrer.

Vedlikeholdsdosering

Det anbefales bruk av en startdose på 0,6 mg/kg rokuroniumbromid, etterfulgt av en kontinuerlig infusjon så snart ”twitch height” er kommet tilbake til 10 % eller 1 til 2 utslag på TOF-monitor. Doseringen bør alltid titreres til oppnådd effekt hos den enkelte pasient. Anbefalt innledende infusjonshastighet for vedlikehold av nevromuskulær blokada på 80–90 % (1 til 2 utslag på TOF-monitor) hos voksne pasienter er 0,3–0,6 mg/kg/t under den første timen, deretter skal den reduseres under de neste 6-12 timene i henhold til individuell respons. Deretter vil individuelle doseringsbehov være relativt konstante.

I kontrollerte kliniske studier er det funnet stor variabilitet fra pasient til pasient i infusjonshastighet pr. time, med gjennomsnittlige infusjonshastigheter fra 0,2 til 0,5 mg/kg/t, avhengig av arten og utbredelsen av organsvikt, samtidig medisinerings og karakteristika hos den enkelte pasient. Overvåking av nevromuskulær overføring anbefales på det sterkeste for å gi optimal kontroll over pasientene. Administrasjon opptil 7 dager er blitt undersøkt.

Spesielle pasientgrupper

Rokuroniumbromid anbefales ikke for å underlette mekanisk ventilasjon av pедиатriske og geriatrike pasienter i intensivavdelinger på grunn av mangel på data om sikkerhet og effekt.

Administrasjonsmåte

Rokuroniumbromid administreres intravenøst, enten som en bolusdose eller som kontinuerlig infusjon (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

For di rokuroniumbromid lammer åndedrettsmuskulaturen, er kunstig ventilasjon obligatorisk for pasienter som behandles med legemidlet inntil adekvat spontan respirasjon er gjenopprettet. Som for alle nevromuskulære blokkere er det viktig å forvente vanskeligheter med intubasjon, særlig når det blir brukt som en del av en hurtig sekvensinduksjon.

Som med andre nevromuskulære blokkere har nevromuskulær restblokada vært rapportert for rokuroniumbromid. For å hindre komplikasjoner som et resultat av nevromuskulær restblokada, anbefales det å ekstubere pasienten først etter at den nevromuskulære blokaden er tilstrekkelig reversert. Geriatrike pasienter (65 år eller eldre) kan ha økt risiko for forlenget nevromuskulær

restblokkade. Andre faktorer som kan forårsake nevromuskulær restblokkade etter ekstubering i den postoperative fasen (slik som legemiddelinteraksjoner eller pasientens tilstand) bør også vurderes. Dersom det ikke brukes som standard klinisk praksis, bør bruk av midler som kan reversere blokkaden (som sugammadex eller kolinesterasehemmere) vurderes, spesielt i de tilfellene der det er mer sannsynlig at nevromuskulær restblokkade kan forekomme.

Høye forekomster av kryss-sensitivitet mellom nevromuskulære blokkere er rapportert. Derfor bør overfølsomhet overfor andre nevromuskulære blokkere utelukkes før administrasjon av rokuroniumbromid, hvis mulig. Rokuroniumbromid bør bare brukes hos følsomme pasienter dersom det er absolutt påkrevet. Pasienter som opplever en overfølsomhetsreaksjon under generell anestesi bør umiddelbart etterpå testes for overfølsomhet overfor andre nevromuskulære blokkere.

Rokuronium kan øke hjertefrekvensen.

Ved langtidsbruk av nevromuskulære blokkere under intensivbehandling, er det generelt rapportert forlenget paralyse og/eller svakhet i skjelettmuskulaturen. Det anbefales sterkt å overvåke nevromuskulær transmisjon under bruk av nevromuskulære blokkere for å forhindre mulig forlengelse av nevromuskulær blokkade og/eller overdosering. Pasientene bør i tillegg få tilstrekkelig smertelindrende og sederende behandling. Nevromuskulære blokkere skal dessuten titreres til effekt hos den enkelte pasient under tilsyn av erfarne leger som er kjent med virkninger og bruk av egnede nevromuskulære overvåkingsmetoder.

Ved langtidsbruk av andre ikke-depolariserende nevromuskulære blokkere i kombinasjon med kortikosteroider under intensivbehandling, har myopati ofte blitt rapportert. Bruken av nevromuskulære blokkere bør derfor begrenses til så kort tid som mulig hos pasienter som får både nevromuskulære blokkere og kortikosteroider.

Dersom suksametonium blir brukt til intubering, bør administrasjon av rokuroniumbromid utsettes inntil pasienten er klinisk reversert fra den nevromuskulære blokkaden induisert av suksametonium.

Fordi rokuroniumbromid alltid brukes sammen med andre legemidler, og på grunn av risikoen for malign hypertermi under anestesi, selv i fravær av kjente triggerfaktorer, bør leger være klar over de tidlige symptomene, bekreftende diagnose og behandling av malign hypertermi før anestesi innledes. Dyrestudier har vist at rokuroniumbromid ikke er en triggerfaktor for malign hypertermi. Sjeldne tilfeller av malign hypertermi ved bruk av rokuroniumbromid har blitt observert ved overvåkning etter markedsføring. Årsakssammenhengen er imidlertid ikke påvist.

Følgende tilstander kan influere på rokuroniumbromids farmakokinetikk og/eller farmakodynamikk:

Sykdommer i lever og/eller galleveier og nyresvikt

Fordi rokuroniumbromid skilles ut i urin og galle bør det brukes med forsiktighet til pasienter med klinisk signifikante lever- og/eller gallesykdommer og/eller nyresvikt. I disse pasientgruppene har man observert forlenget virketid med doser på 0,6 mg/kg rokuroniumbromid.

Forlenget sirkulasjonstid

Tilstander som er forbundet med forlenget sirkulasjonstid, f.eks. kardiovaskulære sykdommer, høy alder og ødemer som resulterer i økt distribusjonsvolum, kan føre til saktere innsettende virkning. Virketiden kan også forlenges på grunn av redusert plasmaclearance.

Nevromuskulær sykdom

Som andre nevromuskulære blokkere må rokuroniumbromid brukes med største forsiktighet til pasienter med nevromuskulær sykdom eller etter poliomyelitt fordi responsen på nevromuskulær blokkade kan være svært endret i slike tilfeller. Hvor stor endring og i hvilken retning den går, kan variere svært. Hos pasienter med myasthenia gravis eller myastenisk (Eaton-Lambert) syndrom, kan små doser ha kraftig effekt og rokuroniumbromid bør titreres til respons.

Hypotermi

Under kirurgi med hypotermi vil effekten av den nevromuskulære blokkaden økes og virketiden

forlenges.

Fedme

Som andre nevromuskulære blokkere kan rokuroniumbromid gi forlenget virketid og forlenget spontan reverseringstid hos tykke pasienter når dosen blir beregnet i forhold til den virkelige kroppsvekten.

Brannskader

Det er kjent at pasienter med brannskader utvikler resistens mot ikke-depolariserende nevromuskulære blokkere. Det anbefales at dosen titreres til respons.

Tilstander som kan øke effekten av rokuroniumbromid:

Hypokalemi (f.eks. etter kraftig oppkast, diaré og diuretikabehandling), hypermagnesemi, hypokalsemi (etter massive transfusjoner), hypoproteinemi, dehydrering, acidose, hyperkapni, kakeksi.

Store elektrolyttforstyrrelser, endret pH i blodet eller dehydrering bør derfor korrigeres, hvis mulig.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 1 ml, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende legemidler har vist seg å påvirke grad og/eller varighet av effekt av ikke-depolariserende nevromuskulære blokkere.

Effekt av andre legemidler på rokuroniumbromid

Økt effekt:

- Halogenerte inhalasjonsanestetika potenserer den nevromuskulære blokaden med rokuroniumbromid. Effekten blir først merkbar ved vedlikeholdsdosering (se pkt. 4.2). Reversering av blokaden med kolinesterasehemmere kan også bli forhindret.
- Høye doser av: tiopental, metohexital, ketamin, fentanyl, gammahydroksybutyrat, etomidat og propofol.
- Andre ikke-depolariserende nevromuskulære blokkere.
- Etter intubering med suksametonium (se pkt. 4.4).
- Langtidsbruk av kortikosteroider og rokuroniumbromid samtidig under intensivbehandling kan forårsake forlenget nevromuskulær blokade eller myopati (se pkt. 4.4 og 4.8).

Andre legemidler:

- Antibiotika: aminoglykosider, linkosamid og polypeptidantibiotika, acylaminopenicillinantibiotika, tetrasykliner, høye doser med metronidazol.
- Diuretika, tiamin, MAO-hemmere, kinidin og dets isomer kinin, protamin, adrenerge blokkere, magnesiumsalter, kalsiumantagonister, litiumsalter, lokalanestetika (lidokain i.v., bupivakain epidural) og akutt administrasjon av fenytoin og β -blokkere.

Rekurrering har vært rapportert etter postoperativ administrasjon av: aminoglykosider, linkosamid, polypeptid- og acylaminopenicillinantibiotika, kinidin, kinin og magnesiumsalter (se pkt. 4.4).

Nedsatt effekt:

- Neostigmin, edrofonium, pyridostigmin, aminopyridinderivater
- Tidligere kronisk administrasjon av kortikosteroider, fenytoin og karbamazepin.
- Noradrenalin (norepinefrin), azatioprin (bare forbigående og begrenset effekt), teofyllin, kalsiumklorid, kaliumklorid
- Proteasehemmere (gabeksat, ulinastatin).

Variabel effekt:

- Administrasjon av andre ikke-depolariserende nevromuskulære blokkere i kombinasjon med rokuroniumbromid kan føre til svekket eller forsterket nevromuskulær blokade, avhengig av rekkefølgen av administrasjonen og hvilken nevromuskulær blokker som er brukt.
- Suksametonium som er gitt etter administrasjon av rokuroniumbromid kan føre til forsterket eller svekket nevromuskulær blokkerende effekt av rokuroniumbromid.

Effekt av rokuroniumbromid på andre legemidler

Rokuroniumbromid kombinert med lidokain kan resultere i en raskere innsettende effekt for lidokain.

Pediatrisk populasjon

Ingen formelle interaksjonsstudier er blitt utført. De ovennevnte interaksjonene som gjelder for voksne, og deres spesifikke advarsler og forholdsregler ved bruk (se pkt. 4.4), bør også tas i betraktning hos pediatriske pasienter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen kliniske data på bruk av rokuroniumbromid under graviditet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskap, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Det skal utvises forsiktighet ved forskriving av rokuroniumbromid til gravide kvinner.

Keisersnitt

Rokuroniumbromid kan brukes som en del av en rask teknikk med hurtig sekvensinduksjon hos pasienter som gjennomgår keisersnitt, forutsatt at ingen intuberingssvanser forventes og en tilstrekkelig dose anestesimiddel gis, eller etter intubering ved hjelp av suksametonium. Rokuroniumbromid administrert i doser på 0,6 mg/kg gir ikke alltid adekvate betingelser for intubasjon før 90 sekunder etter administrasjon. Det er vist at denne dosen er sikker hos fødende som gjennomgår keisersnitt. Rokuroniumbromid påvirker ikke Apgar-score, muskeltonus eller kardiorespiratorisk tilpasning hos nyfødte. Blodprøver fra navlestrengen viser at rokuroniumbromid går over i placenta kun i en begrenset grad som ikke medfører noen observerte kliniske bivirkninger hos den nyfødte.

Merknad 1: doser på 1,0 mg/kg har blitt undersøkt ved hurtig sekvensinduksjon av anestesi, men ikke hos keisersnittpasienter. Derfor er kun doser på 0,6 mg/kg anbefalt hos denne pasientgruppen.

Merknad 2: reversering av nevromuskulær blokade indusert av nevromuskulære blokkere kan hemmes eller være utilstrekkelig hos pasienter som får magnesiumsalter mot svangerskapsforgiftning, fordi magnesiumsalter forsterker den nevromuskulære blokaden. Dosen med rokuroniumbromid hos disse pasientene bør derfor reduseres og titreres til "twitch response".

Amming

Det er ikke kjent om rokuroniumbromid utskilles i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist ubetydelige nivåer av rokuroniumbromid i morsmelk. Det finnes ingen tilgjengelige data fra mennesker på bruk av rokuroniumbromid under amming. Rokuroniumbromid skal bare gis til ammende kvinner når behandlende lege bestemmer at fordelene oppveier risikoen. Etter administrasjon av en enkelt dose, er det anbefalt å avstå fra neste amming i fem halveringstider for eliminasjon av rokuroniumbromid, dvs. omtrent 6 timer.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data om effekten på fertilitet med dette legemidlet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Rokuroniumbromid har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Siden

rokuroniumbromid brukes i forbindelse med generell anestesi, skal ambulante pasienter ta de vanlige forholdsregler som gjelder etter generell anestesi. Det anbefales ikke å bruke potensielt farlige maskiner eller kjøre bil i de første 24 timene etter fullstendig reversering av den nevromuskulære blokaden med rokuroniumbromid.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De bivirkningene som forekommer vanligst inkluderer reaksjon/smerter på injeksjonsstedet, endringer i vitale tegn og forlenget nevromuskulær blokade. De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene under overvåking etter markedsføring er ”anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner” og assosierte symptomer. Se også forklaringene i tabellen nedenfor.

Frekvensen av bivirkninger er klassifisert i følgende kategorier:

Mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\,000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Liste over bivirkninger i tabellform

MedDRA organklasser	Foretrukket term ¹		
	Mindre vanlige/sjeldne ²	Svært sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet Anafylaktisk reaksjon Anafylaktoid reaksjon Anafylaktisk sjokk Anafylaktoid sjokk	
Nevrologiske sykdommer		Slapp paralyse	
Øyesykdommer			Mydriasis ³ Pupillstivhet ³
Hjertesykdommer	Takykardi		Kounis syndrom
Karsykdommer	Hypotensjon	Sirkulatorisk kollaps og sjokk Rødme	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Bronkospasme	
Hud- og underhudssykdommer		Angionevrotisk ødem Urtikaria Utslett Erytematøst utslett	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelsvakhet ⁴ Steroid myopati ⁴	

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Manglende effekt av legemiddel Nedsatt legemiddeleffekt / respons Økt legemiddeleffekt / respons Smerte på injeksjonsstedet Reaksjon på injeksjonsstedet	Ansiktsødem	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Forlenget nevromuskulær blokkade Forsinket rekonvalesens etter anestesi	Luftveiskomplikasjoner av anestesi	

¹ Frekvensene er estimater utledet av samlerapporter for bivirkninger etter markedsføring og data fra generell litteratur.

² Overvåkingsdata etter markedsføring kan ikke gi presise insidenstall. På grunn av dette er rapporteringsfrekvensene fordelt over to eller enn fem kategorier.

³ I sammenheng med en potensiell økning av permeabilitet eller kompromittering av integriteten til blod-hjernebarrieren (BBB).

⁴ Etter langtidsbruk ved intensivbehandling.

Anafylaksi

Sjeldne, alvorlige anafylaktiske reaksjoner har vært rapportert ved bruk av nevromuskulære blokkere, inkludert rokuroniumbromid. Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner er: bronkospasme, kardiovaskulære forandringer (f.eks. hypotensjon, takykardi, sirkulatorisk kollaps – sjokk), og hudforandringer (f.eks. angioødem, urtikaria). Disse reaksjonene har i noen tilfeller vært fatale. På grunn av den mulige alvorlighetsgraden av disse reaksjonene, skal man alltid anta at de kan forekomme og ta de nødvendige forholdsregler.

Fordi nevromuskulære blokkere er kjent for å kunne indusere histaminfrisetting, både lokalt på injeksjonsstedet og systemisk, bør man alltid ta hensyn til en mulig forekomst av kløe og erytematøse reaksjoner på injeksjonsstedet og/eller generelle histaminrelaterte (anafylaktoide) reaksjoner (se også under anafylaktiske reaksjoner ovenfor) når man administrerer disse legemidlene.

I kliniske studier er det bare vist en lett økning i plasmanivået av histamin etter hurtig administrasjon av bolusdoser med rokuroniumbromid på 0,3–0,9 mg/kg.

Forlenget nevromuskulær blokkade

Den hyppigst rapporterte bivirkning for ikke-depolariserende blokkerende midler som klasse består av en forlengelse av legemidlets farmakologiske virkning utover den nødvendige tidsperioden. Dette kan variere fra svakhet i skjelettmuskulatur til forsterket og forlenget lammelse av skjelettmuskulatur som kan resultere i respirasjonsinsuffisiens og apné.

Myopati

Myopati er rapportert etter bruk av flere ulike nevromuskulære blokkere i intensivbehandling i kombinasjon med kortikosteroider (se pkt. 4.4).

Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet

Under hurtig sekvensinduksjon av anestesi har det vært rapportert smerte på injeksjonsstedet, særlig når pasienten ikke helt har mistet bevisstheden og særlig når propofol har vært brukt for å indusere anestesi. I kliniske studier har smerte på injeksjonsstedet vært rapportert hos 16 % av pasientene som gjennomgikk hurtig sekvensinduksjon av anestesi med propofol og hos mindre enn 0,5 % av dem som gjennomgikk hurtig sekvensinduksjon av anestesi med fentanyl og tiopental.

Pediatrisk populasjon

I en metaanalyse av 11 kliniske studier med rokuroniumbromid (opptil 1 mg/kg) hos pediatriske pasienter (n = 704) ble takykardi påvist som en bivirkning med en frekvens på 1,4 %.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved eventuell overdosering og forlenget nevromuskulær blokada, skal pasienten fortsatt være kunstig ventilert og få behandling med sedativa. I en slik situasjon foreligger det to muligheter for reversering av den nevromuskulære blokaden:

- (1) Sugammadeks kan benyttes hos voksne for reversering av fullstendig og dyp blokada. Sugammadeks-dosen som administreres avhenger av graden av den nevromuskulære blokaden.
- (2) En kolinesterasehemmer (f.eks. neostigmin, edrofonium, pyridostigmin) eller sugammadeks kan benyttes straks den spontane restitueringen starter og bør administreres i adekvate doser. Hvis administrasjon av kolinesterasehemmer ikke fører til en reversering av den nevromuskulære blokaden, må kunstig ventilasjon opprettholdes til pasienten puster ved egen hjelp. Gjentatt dosering av kolinesterasehemmer kan være farlig.

I dyrestudier ble det ikke vist alvorlig svekkelse av kardiovaskulære funksjoner som til slutt kan føre til sirkulasjonssvikt før en kumulativ dose på 750 x ED₉₀ (135 mg/kg rokuroniumbromid) ble gitt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Perifert virkende muskelrelaksantia.
ATC-kode: M03AC09

Virkningsmekanisme

Rokuroniumbromid er et ikke-depolariserende nevromuskulær blokker med hurtig innsettende effekt og middels lang virketid. Det innehar alle de farmakologiske effektene som er karakteristisk for denne legemiddelgruppen (kurariform). Det virker ved kompetitiv hemning av nikotinreseptorer på den motoriske endeplaten. Denne effekten motvirkes av kolinesterasehemmere som neostigmin, edrofonium og pyridostigmin.

Farmakodynamiske effekter

ED₉₀ (den nødvendige dose for å oppnå 90 % undertrykkelse av «twitch response» for tommelen ved stimulering av ulnarnerven) under intravenøs anestesi er tilnærmet 0,3 mg/kg rokuroniumbromid. ED₉₅ hos spedbarn er lavere enn hos voksne og barn (henholdsvis 0,25, 0,35 og 0,40 mg/kg). Klinisk varighet (varighet til spontan reversering til 25 % av «control twitch height») med 0,6 mg/kg rokuroniumbromid er 30 til 40 minutter. Den totale varigheten (varighet til spontan reversering til 90 % av «control twitch height») er 50 minutter. Gjennomsnittlig tid til spontan reversering av «twitch response» fra 25 til 75 % (reverseringsindeks) etter en bolusdose på 0,6 mg/kg rokuroniumbromid er 14 minutter. Med lavere doser på 0,3–0,45 mg/kg rokuroniumbromid (1–1½ x ED₉₀) tiden for innsetting av effekt lenger og varigheten kortere. Med høye doser på 2 mg/kg, er klinisk varighet 110 minutter.

Intubering under rutinemessig anestesi

Innen 60 sekunder etter intravenøs administrasjon av en dose rokuroniumbromid på 0,6 mg/kg (2 x ED₉₀ under intravenøs anestesi), kan adekvate intuberingsforhold oppnås hos nesten alle pasienter og 80 % av intuberingsforholdene blir vurdert som utmerket. Generell muskelparalyse som er adekvat for enhver prosedyre er etablert innen 2 minutter. Etter administrasjon av 0,45 mg/kg rokuroniumbromid er akseptable intuberingsforhold til stede etter 90 sekunder.

Hurtig sekvensinduksjon

Under hurtig sekvensinduksjon av anestesi med propofol eller fentanyl/tiopental oppnås adekvate intuberingsforhold innen 60 sekunder hos henholdsvis 93 % og 96 % av pasientene etter en dose på 1,0 mg/kg rokuroniumbromid. Av disse klassifiseres 70 % som utmerket. Den kliniske varigheten med denne dosen nærmer seg 1 time, og på den tiden kan den nevro-muskulære blokade trygt reverseres. Etter en dose på 0,6 mg/kg rokuroniumbromid oppnås adekvate intuberingsforhold innen 60 sekunder hos 81 % og 75 % av pasientene med teknikken med hurtig sekvensinduksjon av anestesi med henholdsvis propofol- eller fentanyl/tiopental.

Doser større enn 1,0 mg/kg rokuroniumbromid forbedret ikke intuberingsforholdene på merkbar måte, men virkningstiden ble imidlertid forlenget. Doser større enn 4 x ED₉₀ ble ikke studert.

Pediatrisk populasjon

Gjennomsnittlig tid til innsetting av effekt hos spedbarn, små barn og barn ved en intuberingsdose på 0,6 mg/kg er litt kortere enn hos voksne. Sammenligning mellom pediatriske aldersgrupper viste at den gjennomsnittlige responstiden hos nyfødte og ungdom (1,0 min) er noe lengre enn hos spedbarn, små barn og barn (henholdsvis 0,4, 0,6 og 0,8 min). Varigheten av relaksasjon og tiden til virkningen er opphevet tenderer mot å være kortere hos barn sammenlignet med spedbarn og voksne.

Sammenligning mellom pediatriske aldersgrupper viser at gjennomsnittlig tid til gjeninntreden av T₃ var forlenget hos nyfødte og spedbarn (henholdsvis 56,7 og 60,7 min), sammenlignet med små barn, barn og ungdom (henholdsvis 45,4, 37,6 og 42,9 min).

Gjennomsnittlig (SD) tid til innsetting av effekt og klinisk varighet etter en initial intuberingsdose* på 0,6 mg/kg rokuronium under sevofluran/nitrogenoksid og isofluran/nitrogenoksid (vedlikehold) anestesi hos pediatriske pasienter.

	Tid til maksimal blokade ** (min)	Tid til gjeninntreden av T ₃ ** (min)
Nyfødte (0–27 dager) n = 10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n = 9
Spedbarn (28 dager – 2 måneder) n = 11	0,44 (0,19) n = 10	60,71 (16,52)
Småbarn (3–23 måneder) 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)
Ungdom (12–17 år) n = 31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n = 30

* Rokuroniumdose administrert innen 5 sekunder.

** Beregnet fra avsluttet administrasjon av intubasjonsdosen med rokuronium.

Geriatriske og pasienter med sykdommer i lever og/eller galleveier og/eller nyresvikt:

Under intravenøs anestesi kan virketiden ved vedlikeholdsdoser på 0,15 mg/kg rokuroniumbromid være noe lenger under anestesi med enfluran og isofluran hos eldre pasienter og hos pasienter med leversykdom og/eller nyresykdom (ca. 20 minutter), enn hos pasienter uten nedsatt ekskretorisk organfunksjon under intravenøs anestesi (ca. 13 minutter) (se pkt. 4.2). Ingen kumulativ effekt (progressiv økning av virketiden) har vært observert ved gjentakelser av den anbefalte vedlikeholdsdosen.

Intensivavdeling

Etter kontinuerlig infusjon i intensivavdeling, er tiden til å komme tilbake til TOF-ratio på 0,7 avhengig av graden av blokkering på slutten av infusjonen. Etter en kontinuerlig infusjon i 20 timer eller mer, er median (område) tid mellom T₂ til TOF-stimulering og retur av TOF-ratio til 0,7 ca. 1,5 (1–5) timer hos pasienter uten multiorgansvikt og 4 (1–25) timer hos pasienter med multiorgansvikt.

Kardiovaskulær kirurgi

Hos pasienter som skal gjennomgå hjerte-/karkirurgi er de mest vanlige kardiovaskulære

forandringene under begynnelsen av den maksimale blokaden etter en dose rokuroniumbromid på 0,6-0,9 mg/kg en lett og klinisk ubetydelig økning av hjerterefrekvensen på opptil 9 % og en økning i gjennomsnittlig arterielt trykk på opptil 16 % av kontrollverdiene.

Reversering av muskelrelaksasjon

Administrasjon av kolinesterasehemmere (neostigmin, pyridostigmin eller edrofonium) ved gjeninntreden av T₂ eller ved første tegn på klinisk opphevelse av virkning motvirker virkningen av rokuroniumbromid.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon og eliminasjon

Etter intravenøs injeksjon av en enkelt bolusdose rokuroniumbromid vil forløpet av plasmakonsentrasjonen følge tre eksponentiale faser. Hos normale voksne er gjennomsnittlig (95 % KI) halveringstid 73 (66–80) minutter, (tilsynelatende) distribusjonsvolum ved steady state er 203 (193–214) ml/kg og plasmaclearance er 3,7 (3,5–3,9) ml/kg/min.

Rokuroniumbromid skilles ut i urin og galle. Ekskresjon i urin nærmer seg 40 % innen 12–24 timer. Etter injeksjon av en radioaktivt merket dose rokuroniumbromid, var ekskresjonen av det radioaktive stoffet i gjennomsnitt 47 % i urin og 43 % i avføring etter 9 dager. Tilnærmet 50 % gjenfinnes som uendret legemiddel.

Biotransformasjon

Ingen metabolitter er påvist i plasma.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til rokuroniumbromid hos barn (n = 146) i alderen 0–17 år ble vurdert ved å bruke de sammenstilte farmakokinetiske dataene fra to kliniske studier med sevofluran (induksjon) og isofluran/nitrogenoksid (vedlikehold) anestesi. Alle farmakokinetiske parametere var lineært proporsjonale til kroppsvekt, noe som ble gjenspeilt av en likeverdig clearance (l/kg/t).

Distribusjonsvolumet (l/kg) og halveringstiden (h) reduseres med alder (år). De farmakokinetiske parametere for hver aldersgruppe hos typiske pediatriske pasienter er oppgitt i tabellen nedenfor.

Estimerte typiske PK-parametere (gjennomsnittlig [SD]) for rokuroniumbromid hos pediatriske pasienter under sevofluran og nitrogenoksid (induksjon) og isofluran/nitrogenoksid (vedlikeholdsanestesi)

PK-parametere	Aldersgrupper av pasienter				
	Nyfødte på termin (0–27 dager)	Spedbarn (28 dager til 2 måneder)	Små barn (3–23 måneder)	Barn (2–11 år)	Ungdom (12–17 år)
CL (l/kg/t)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Distribusjonsvolum (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 (t)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

Geriatriske og pasienter med sykdommer i lever og/eller galleveier og/eller nyresvikt

I kontrollerte studier ble plasmaclearance hos eldre og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon redusert, men i de fleste studiene uten å nå nivået for klinisk signifikans. Hos pasienter med leversykdommer, ble halveringstiden forlenget med ca. 30 minutter og gjennomsnittlig plasmaclearance ble redusert med 1 ml/kg/min (se pkt. 4.2).

Intensivavdeling

Ved administrasjon som kontinuerlig infusjon for å underlette mekanisk ventilasjon i 20 timer eller mer, ble gjennomsnittlig halveringstid og gjennomsnittlig (tilsynelatende) distribusjonsvolum ved

steady state forlenget. I kontrollerte kliniske studier er det funnet stor variabilitet fra pasient til pasient, relatert til arten og utbredelsen av (multi) organsvikt og individuelle pasientkarakteristika. Hos pasienter med multiorgansvikt fant man en gjennomsnittlig ($\pm$ SD) halveringstid på 21,5 ($\pm$ 3,3) timer, et (tilsynelatende) distribusjonsvolum ved steady state på 1,5 ($\pm$ 0,8) l/kg og plasmaclearance på 2,1 ($\pm$ 0,8) ml/kg/min. (Se pkt. 4.2.)

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Effekter i ikke-kliniske studier ble observert bare ved eksponeringer som ble vurdert som høyere enn maksimal eksponering hos menneske, og dette har liten relevans til klinisk bruk.

Det finnes ingen egnede dyremodeller som gjenspeiler de vanligvis ekstremt komplekse situasjonene for pasienter i intensivavdelinger. Derfor er sikkerheten med rokuroniumbromid når det brukes for å underlette mekanisk ventilasjon i intensivavdelinger hovedsakelig basert på kliniske studier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Natriumacetattrihydrat
Eddiksyre, konsentrert (for justering av pH)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Rokuroniumbromid er fysisk uforlikelig med løsninger av følgende legemidler: amfotericin, amoksisillin, azatioprin, cefazolin, kloksacillin, deksametason, diazepam, enoksimon, erytromycin, famotidin, furosemid, hydrokortisonnatriumsuksinat, insulin, intralipid, methohexital, metylprednisolon, prednisolonnatriumsuksinat, tiopental, trimetoprim og vankomycin.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler, bortsett fra de som er angitt under pkt. 6.6.

Hvis rokuroniumbromid administreres i samme infusjonslinje som også blir brukt til andre legemidler, er det viktig at infusjonslinjen blir tilstrekkelig gjennomskyllet (f.eks. med 0,9 % natriumklorid) mellom administrasjon av rokuroniumbromid og legemidler som har vist seg å være inkompatible med rokuroniumbromid eller der kompatibilitet ikke er fastslått.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass: 2 år

Fortynnet legemiddel:

Etter fortynning med infusjonsvæsker (se pkt. 6.6) har kjemisk og fysisk bruksstabilitet vært vist i 72 timer ved 30 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar og skal normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevaring utenfor kjøleskap:

Rokuroniumbromid kan også oppbevares utenfor kjøleskap ved høyst 25 °C i maksimalt 12 uker,

deretter bør det kastes. Legemidlet bør ikke settes tilbake i kjøleskap etter at det først er tatt ut. Oppbevaringsperioden må ikke overskride holdbarhetstiden.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning eller anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml oppløsning er fylt i et fargeløst hetteglass av glass med propp av bromobutylgummi og aluminiumsforsegling som kan vippes av.

Pakningsstørrelse: 10 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

I nominelle konsentrasjoner på 0,5 mg/ml og 2,0 mg/ml er det vist at rokuroniumbromid er kompatibelt med: 0,9 % natriumklorid, 5 % glukose, 5 % glukose i saltvann, sterilt vann til injeksjonsvæsker og Ringer-laktat infusjonsvæske. Administrasjon bør påbegynnes umiddelbart etter blanding, og bør være avsluttet i løpet av 24 timer.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvia

Tlf.: +371 67083320

E-post: kalceks@kalceks.lv

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr. 17-12030

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17.01.2019

Dato for siste fornyelse: 09.12.2023

10. OPPDATERINGSDATO

07.08.2023