

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rokuroniumbromid Fresenius Kabi 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg rokuroniumbromid.

Hvert hetteglass med 5 ml inneholder 50 mg rokuroniumbromid.

Hvert hetteglass med 10 ml inneholder 100 mg rokuroniumbromid.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hvert hetteglass med 5 ml inneholder 0,72 mmol (eller 16,7 mg) natrium.

Hvert hetteglass med 10 ml inneholder 1,44 mmol (eller 33,4 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs til lys brungul oppløsning

pH i oppløsningen: 2,8 – 3,2

Osmolalitet: 270 – 330 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Rokuroniumbromid Fresenius Kabi er indisert hos voksne og pediatriske pasienter (fra nyfødte født til 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 Rokuroniumbromid Fresenius Kabi også indisert for å underlette trakeal intubasjon under rask sekvensinduksjon og som tilleggsbehandling i intensivavdeling (f.eks. for å underlette intubasjon), til korttidsbruk.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Rokuroniumbromid skal kun administreres av erfaren helsepersonell som er kjent med bruk av nevro-muskulære blokkere. Egnede lokaler og personell for endotrakeal intubasjon og kunstig ventilasjon må være umiddelbart tilgjengelig ved behov.

Som for andre nevro-muskulære blokkere skal rokuroniumbromid doseres individuelt. Ved beregning av dosen skal anestesimetode, forventet varighet av inngrepet, sedasjonsmetode, forventet varighet av mekanisk ventilasjon, potensielle interaksjoner med andre legemidler som administreres samtidig og pasientens tilstand tas i betraktning. Bruk av en hensiktsmessig nevro-muskulær monitoreringsteknikk anbefales for å evaluere nevro-muskulær blokkade og reversering.

Inhalasjonsanestetika forsterker de nevro-muskulære blokkerende effektene av rokuroniumbromid.

Denne forsterkningen blir klinisk relevant når de inhalerte stoffene i løpet av anestesiperioden har nådd en bestemt vevskonsentrasjon. Derfor bør justeringer gjøres ved å gi rokuroniumbromid i lavere vedlikeholdsdoser med lengre intervaller eller ved å bruke lavere infusjonshastighet ved langvarige prosedyrer (lenger enn 1 time) under inhalasjonsanestesi (se pkt. 4.5).

Hos voksne pasienter kan følgende doseringsanbefalinger være en generell retningslinje for trakeal intubasjon og muskelrelaksasjon for korte til langvarige kirurgiske prosedyrer, samt for bruk i intensivavdeling.

Kirurgiske prosedyrer

Trakeal intubasjon:

Standard intubasjonsdose ved rutineanestesi er 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvekt, noe som gir adekvate intubasjonsforhold innen 60 sekunder hos nesten alle pasienter. For å underlette trakeale intubasjonsforhold under rask sekvensinduksjon av anestesi, anbefales en dose på 1,0 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvekt. Også her oppnås adekvate intubasjonsforhold innen 60 sekunder hos nesten alle pasienter. Hvis en dose på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvekt brukes ved rask sekvensinduksjon av anestesi, anbefales det å intubere pasienten 90 sekunder etter at rokuroniumbromid er administrert.

Høyere doser

Dersom det er grunn til å velge høyere doser hos enkelte pasienter, så tyder ikke kliniske studier på at bruk av initiale doser på opptil 2 mg/kg rokuroniumbromid er forbundet med en økt hyppighet eller alvorlighetsgrad av kardiovaskulære effekter. Bruk av slike høye doser rokuroniumbromid reduserer tid til innsettende effekt og øker varigheten av effekten (se pkt. 5.1).

Vedlikeholdsdose

Den anbefalte vedlikeholdsdosen er 0,15 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvekt. Ved langvarig inhalasjonsanestesi bør denne reduseres til 0,075-0,1 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvekt. Vedlikeholdsdoser bør helst gis når «twitch height» er kommet til 25 % av «control twitch height», eller ved 2-3 utslag på «train of four» (TOF)-stimulering.

Kontinuerlig infusjon

Hvis rokuroniumbromid administreres som kontinuerlig infusjon, anbefales det å gi en bolusdose på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvekt, og deretter starte infusjonen når den nevromuskulære blokaden begynner å reversere. Infusjonshastigheten bør justeres for å opprettholde «twitch response» ved 10 % av «control twitch height», eller opprettholdelse av 1-2 utslag på TOF-stimulering.

Den nødvendige infusjonshastigheten for å opprettholde adekvat nevromuskulær blokade på dette nivået hos voksne som får intravenøs anestesi, er i området 0,3 - 0,6 mg/kg/time. Under inhalasjonsanestesi er infusjonshastigheten i området 0,3 - 0,4 mg/kg/time.

Kontinuerlig monitorering av den nevromuskulære blokaden er viktig, fordi den nødvendige infusjonshastigheten vil variere fra pasient til pasient og er avhengig av hvilken anestesimetode som brukes.

Dosering hos gravide pasienter

Hos pasienter som gjennomgår keisersnitt, anbefales det å kun bruke en dose på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvekt, fordi en dose på 1,0 mg/kg ikke er undersøkt hos denne pasientgruppen. Reversering av nevromuskulær blokade induisert av nevromuskulære blokkere kan hemmes eller være utilstrekkelig hos pasienter som får magnesiumsalter mot svangerskapsforgiftning, fordi magnesiumsalter forsterker den nevromuskulære blokaden. Hos disse pasientene skal derfor doseringen av rokuronium reduseres og titreres til «twitch response».

For ytterligere informasjon se også pkt. 4.6.

Pediatrisk populasjon

Til nyfødte (0 - 27 dager), spedbarn (28 dager - 2 måneder), småbarn (3 - 23 måneder), barn (2 - 11 år) og ungdom (12 - 17 år) er den anbefalte intubasjonsdosen ved rutineanestesi og vedlikeholdsdosen tilsvarende de som anbefales til voksne. Effekten av én enkel intubasjonsdose vil imidlertid 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 barn i alderen 2 - 11 år 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-stimulering. Erfaringen med bruk av rokuroniumbromid ved rask sekvensinduksjon hos pediatriske pasienter er begrenset. Rokuroniumbromid er derfor ikke anbefalt for å underlette trakeale intubasjonsforhold ved rask sekvensinduksjon hos pediatriske pasienter.

Dosering hos 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 rutineanestesi er 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvekt. En dose på 0,6 mg per kg kroppsvekt bør vurderes ved rask sekvensinduksjon av anestesi hos pasienter der forlenget virketid forventes. Imidlertid kan det hende at tilstrekkelige forhold for intubasjon ikke oppnås før 90 sekunder etter administrering av rokuroniumbromid. Uansett hvilken anestesiteknikk som brukes, er anbefalt vedlikeholdsdose for disse pasientene 0,075-0,1 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvekt, og den anbefalte infusjonshastigheten er 0,3 - 0,4 mg/kg/time (se «Kontinuerlig infusjon»). (Se også pkt. 4.4).

Dosering hos pasienter med overvekt og fedme

Når rokuroniumbromid brukes til pasienter med overvekt eller fedme (definert som pasienter med en kroppsvekt på 30 % eller mer over ideell kroppsvekt), bør dosene reduseres i henhold til beregnet ideell kroppsvekt.

Prosedyrer på intensivavdeling

Trakeal intubasjon

Ved trakeal intubasjon skal det brukes samme doser som beskrevet over under «Kirurgiske prosedyrer».

Administrasjonsmåte

Rokuroniumbromid administreres intravenøst (i.v.), enten som en bolusinjeksjon eller som en kontinuerlig infusjon (for ytterligere informasjon, se også pkt. 6.6). Dette legemiddelet er kun til engangsbruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Rokuroniumbromid er kontraindisert hos pasienter med overfølsomhet overfor rokuroniumbromid, bromidioner eller overfor (noen av) hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Fordi rokuroniumbromid lammer respirasjonsmuskulene, er kunstig ventilasjon obligatorisk for pasienter som behandles med dette legemiddelet inntil adekvat spontan respirasjon er gjenopprettet. Som for alle nevromuskulære blokkere, er det viktig å forvente vanskeligheter med intubasjon, spesielt når det blir brukt som en del av en rask sekvensinduksjonsteknikk. Ved eventuelle vanskeligheter med intubasjon som medfører et klinisk behov for umiddelbar reversering av rokuroniumindusert nevromuskulær blokade, bør bruk av sugammadeks vurderes.

Som for andre nevromuskulære blokkere, har restkurarisering vært rapportert for rokuronium. For å hindre komplikasjoner som et resultat av restkurarisering, anbefales det å ekstubere pasienten først etter at den nevromuskulære blokaden er tilstrekkelig reversert. Geriatriske pasienter (65 år eller eldre) kan ha økt risiko for restkurarisering. Andre faktorer som kan forårsake restkurarisering etter ekstubering i den postoperative fasen (slik som legemiddelinteraksjoner eller pasientens tilstand) bør også tas i betraktning. Dersom dette ikke er standard klinisk praksis, bør bruk av midler som kan reversere blokaden (slik som sugammadex eller kolinesterasehemmere) vurderes, spesielt i de tilfellene der det er mer sannsynlig at restkurarisering kan forekomme.

Det er viktig å sikre at pasienten puster spontant, dypt og regelmessig før operasjonsstuen forlates etter anestesi.

Høy hyppighet av kryssreaksjoner mellom nevromuskulære blokkere er rapportert. Derfor skal, når dette er mulig, overfølsomhet overfor andre nevromuskulære blokkere utelukkes før administrering av Rokuroniumbromid Fresenius Kabi. Rokuroniumbromid Fresenius Kabi skal kun brukes hos følsomme pasienter når det er helt nødvendig. Pasienter som får en overfølsomhetsreaksjon under generell anestesi skal testes i ettertid for overfølsomhet overfor andre nevromuskulære blokkere. Doser på mer enn 0,9 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvekt kan øke hjerterytmen. Denne effekten bør motvirke bradykardi forårsaket av andre anestesika eller vagusstimulering.

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

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 er observert ved overvåking etter markedsføring. Årsakssammenhengen er imidlertid ikke påvist.

Myopati etter langtidsbruk av andre ikke-depolariserende nevromuskulære blokkere i kombinasjon med kortikosteroider under intensivbehandling, er regelmessig rapportert. Bruk av nevromuskulære blokkere bør derfor begrenses til så kort tid som mulig hos pasienter som får både nevromuskulære blokkere og kortikosteroider.

Rokuronium skal kun administreres etter fullstendig reversering av den nevromuskulær blokaden forårsaket av suksametonium.

Følgende tilstander kan ha innvirkning på rokuroniumbromids farmakokinetikk og/eller farmakodynamikk:

Sykdommer i lever og/eller galleveier og nyresvikt

Rokuroniumbromid skilles ut i urin og galle. Det bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med klinisk signifikante lever- og/eller gallesykdommer og/eller nyresvikt. I disse pasientgruppene er det observert forlenget virketid med doser på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvekt.

Forlenget sirkulasjonstid

Tilstander forbundet med forlenget sirkulasjonstid, slik som kardiovaskulære sykdommer, høy alder og ødemer som resulterer i økt distribusjonsvolum, kan bidra til at tiden til innsettende effekt blir lengre. Virketiden kan også forlenges på grunn av redusert plasmaclearance.

Nevromuskulær sykdom

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

Hypotermi

Ved kirurgi under hypotermi vil den nevromuskulære blokkerende effekten forårsaket av rokuroniumbromid øke og virketiden forlenges.

Fedme

Som for andre nevromuskulære blokkere, kan rokuroniumbromid gi forlenget virketid og forlenget spontan reverseringstid hos pasienter med fedme når den administrerte dosen blir beregnet i forhold til den faktiske 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 eller behandling med diuretika), hypermagnesemi, hypokalsemi (etter massive transfusjoner), hypoproteinemi, dehydrering, acidose, hyperkapni og kakeksi.

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

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemiddelet inneholder 3,3 mg natrium per ml. Dette tilsvarer 0,17 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende legemidler har vist seg å ha innvirkning på grad og/eller varighet av effekt av ikke-depolariserende nevromuskulære blokkere:

Andre legemidler med effekt på rokuroniumbromid

Økt effekt:

- Halogenerte inhalasjonsanestetika forsterker den nevromuskulære blokaden av rokuroniumbromid. Effekten blir kun merkbar ved vedlikeholdsdosering (se pkt. 4.2). Reversering av blokaden med acetylkolinesterasehemmere kan også bli hemmet.
- Etter intubasjon med suksametonium (se pkt. 4.4).
- Høye doser med tiopental, metohexital, ketamin, fentanyl, gammahydroksybutyrat, etomidat og propofol.
- Andre ikke-depolariserende nevromuskulære blokkere.
- Før administrering av suksametonium (se pkt. 4.4).
- Samtidig bruk av kortikosteroider og rokuroniumbromid over lang tid under intensivbehandling kan forårsake forlenget nevromuskulær blokade eller myopati (se pkt. 4.4 og 4.8).

Andre legemidler:

- Antibiotika: aminoglykosider, linkosamider (f.eks. linkomycin og klindamycin), polypeptidantibiotika, acylaminopenicillinantibiotika, tetrasykliner, høye doser metronidazol.
- Diuretika, tiamin, MAO-hemmere, kinidin og dets isomer kinin, protamin, adrenerge blokkere, magnesiumsalter, kalsiumantagonister, litiumsalter, lokalanestetika (lidokain intravenøst, bupivakain epiduralt) og akutt administrering av fenytoin eller β -blokkerende midler.

Rekurransering er rapportert etter postoperativ administrering av aminoglykosider, linkosamid, polypeptid og acylaminopenicillinantibiotika, kinidin, kinin og magnesiumsalter (se pkt. 4.4).

Nedsatt effekt:

- Neostigmin, edrofonium, pyridostigmin, aminopyridinderivater
- Tidligere kronisk administrering av kortikosteroider, fenytoin eller karbamazepin
- Noradrenalin, azatioprin (kun forbigående og begrenset effekt), teofyllin, kalsiumklorid, kaliumklorid

- Proteasehemmere (gabexat, ulinastatin).

Variabel effekt:

- Administrering av andre ikke-depolariserende nevromuskulære blokkere i kombinasjon med rokuroniumbromid kan føre til svekket eller forsterket nevromuskulær blokade avhengig av rekkefølgen av administrering og hvilken nevromuskulær blokker som er brukt.
- Suksametonium gitt etter administrering 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 av lidokain.

Pediatrisk populasjon

Ingen formelle interaksjonsstudier er utført. Interaksjonene nevnt over som gjelder for voksne, og deres spesifikke advarsler og forhåndsregler ved bruk (se pkt. 4.4), bør også tas i betraktning hos pедиатriske pasienter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

For rokuroniumbromid foreligger det ingen kliniske data på bruk under graviditet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryonal/føtal utvikling, fødsel og/eller postnatal utvikling. Forsiktighet skal utvises ved forskrivning av rokuroniumbromid til gravide kvinner.

Keisersnitt

Rokuroniumbromid kan brukes som en del av en rask sekvensinduksjonsteknikk hos pasienter som gjennomgår keisersnitt, forutsatt at det ikke forventes intubasjonsproblemer og en tilstrekkelig dose anestesimiddel gis, eller etter intubasjon ved hjelp av suksametonium. Rokuroniumbromid administrert i doser på 0,6 mg/kg er vist å være trygt hos fødende som gjennomgår keisersnitt. Rokuroniumbromid påvirker ikke Apgar-skår, 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 er undersøkt ved rask 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 induisert av nevromuskulære blokkere kan hemmes eller være utilstrekkelig hos pasienter som får magnesiumsalter mot svangerskapsforgiftning, fordi magnesiumsalter forsterker den nevromuskulære blokaden. Rokuroniumbromiddosen hos disse pasientene bør derfor reduseres og titreres til «twitch response».

Amming

Det er ikke kjent om rokuroniumbromid skilles ut i morsmelk. Dyrestudier har vist ikke-signifikante nivåer av rokuroniumbromid i morsmelk. Rokuroniumbromid skal kun gis til ammende kvinner når behandlende lege bestemmer at fordelene oppveier risikoen. Etter administrering av en enkeltdose, er det anbefalt å avstå fra neste amming i fem halveringstider for eliminasjon av rokuroniumbromid, dvs. omtrent 6 timer.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Siden rokuroniumbromid brukes som et tillegg ved generell anestesi, skal ambulante pasienter ta de vanlige forholdsregler som gjelder etter generell anestesi.

4.8 Bivirkninger

De hyppigste bivirkningene inkluderer reaksjon/smerter på injeksjonsstedet, endringer i vitale tegn og forlenget nevromuskulær blokkade. De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene under overvåking etter markedsføring er «anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner» og relaterte symptomer. Se også forklaringene under tabellen.

MedDRA organklasser	Foretrukket betegnelse (PT) ¹		
	Mindre vanlige/sjeldne ² ($<1/100$, $>1/10\,000$)	Svært sjeldne ($<1/10\,000$)	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet Anafylaktisk reaksjon Anafylaktoid reaksjon Anafylaktisk sjokk Anafylaktoid sjokk	
Nevrologiske sykdommer		Lett paralyse	
Øyesykdommer			Mydriasis ³ Pupillstivhet ³
Hjertesykdommer	Takykardi		Kounis syndrom
Karsykdommer	Hypotensjon	Sirkulatorisk kollaps og sjokk Flushing	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Bronkospasme	Apné Respirasjonssvik t
Hud- og underhudssykdommer		Angioødem Urtikaria Utslett Erytematøst utslett Kløe Eksantem	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelsvakhet ⁴ Steroidmyopati ⁴	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Manglende legemiddeleffekt Redusert legemiddeleffekt/ behandlingsrespons Økt legemiddeleffekt/ behandlingsrespons Smerte på injeksjonsstedet Reaksjon på injeksjonsstedet	Ansiktsødem	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Forlenget nevromuskulær blokkade Forsinket reversering av anestesi	Luftveiskompikasjoner av anestesi	

¹ Frekvensene er estimater utledet av rapporter fra overvåking 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 i stedet for fem kategorier.

³ I forbindelse med en potensielt økt permeabilitet eller kompromittering av integriteten til blod-hjernebarrieren (BBB).

⁴Etter langtidsbruk ved intensivbehandling.

Anafylaktisk reaksjon

Svært sjeldne, alvorlige anafylaktiske reaksjoner er 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 det alltid antas at de kan forekomme og nødvendige forholdsregler tas.

Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet

Under rask sekvensinduksjon av anestesi, er det rapportert om smerte på injeksjonsstedet, spesielt når pasienten ikke helt har mistet bevissthetsgraden og spesielt når propofol er brukt som induksjonsmiddel. I kliniske studier er det observert smerte på injeksjonsstedet hos 16 % av pasientene som gjennomgikk rask sekvensinduksjon av anestesi med propofol og hos færre enn 0,5 % av pasientene som gjennomgikk rask sekvensinduksjon av anestesi med fentanyl og tiopental.

Økt histaminnivå

Fordi det er kjent at nevromuskulære blokkere kan indusere histaminfrisetting både lokalt på injeksjonsstedet og systemisk, bør det alltid tas hensyn til en mulig forekomst av kløe og erytematøse reaksjoner på injeksjonsstedet og/eller generaliserte histaminrelaterte (anafylaktoide) reaksjoner (se også under «Anafylaktisk reaksjon» ovenfor) ved administrering av disse legemidlene.

I kliniske studier er det kun vist en lett økning i gjennomsnittlig plasmahistaminnivå etter hurtig administrering av bolusdoser på 0,3 - 0,9 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvekt.

Forlenget nevromuskulær blokade

Den hyppigst rapporterte bivirkningen for ikke-depolariserende blokkerende midler som klasse består av en forlengelse av legemiddelets farmakologiske virkning utover den nødvendige tidsperioden. Dette kan variere fra svakhet i skjelettmuskulatur til uttalt og forlenget paralyse av skjelettmuskulatur som kan resultere i respirasjonsinsuffisiens eller apné.

Myopati

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

Pediatrik 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 hyppighet på 1,4 %.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Ved eventuell overdosering og forlenget nevromuskulær blokade, skal pasienten fortsatt være kunstig ventilert og få behandling med sedativa. Det foreligger to muligheter for reversering av den nevromuskulære blokaden: (1) Sugammadex kan benyttes hos voksne for reversering av kraftig og dyp blokade. Sugammadexdosen som administreres avhenger av graden av den nevromuskulære blokaden. (2) En acetylkolinesterasehemmer (f.eks. neostigmin, edrofonium, pyridostigmin) eller sugammadex kan benyttes straks den spontane reverseringen starter og bør administreres i passende doser. Hvis administrering av acetylkolinesterasehemmer ikke fører til en reversering av de nevromuskulære effektene av rokuroniumbromid, må kunstig ventilasjon opprettholdes til pasienten puster ved egen hjelp. Gjentatt dosering av acetylkolinesterasehemmer kan være farlig.

I dyrestudier ble det ikke vist alvorlig svekkelse av kardiovaskulær funksjon som til slutt kan føre til sirkulasjonssvikt før det ble administrert en kumulativ dose på $750 \times \text{ED}_{90}$ (135 mg per kg kroppsvekt).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Muskelrelakserende midler, perifert virkende muskelrelakserende midler, andre kvartære ammoniumforbindelser, ATC-kode: M03A C09

Virkningsmekanisme

Rokuroniumbromid er en ikke-depolariserende nevromuskulær blokker med hurtig innsettende effekt og middels lang virketid. Det har alle de karakteristiske farmakologiske effektene for denne legemiddelgruppen (kurareliggende). Det virker ved å ha en kompetitiv effekt på nikotinerge kolinreseptorer på den motoriske endeplaten. Denne effekten motvirkes av acetylcholinesterasehemmere som neostigmin, edrofonium og pyridostigmin.

Farmakodynamiske effekter

ED_{90} (den nødvendige dosen for å oppnå 90 % undertrykkelse av «twitch response» for tommelen ved stimulering av ulnarnerven) under balansert anestesi er ca. 0,3 mg per kg kroppsvekt. ED_{95} hos spedbarn er lavere enn hos voksne og barn (henholdsvis 0,25, 0,35 og 0,40 mg/kg).

Rutineanestesi

Innen 60 sekunder etter intravenøs administrering av en dose på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvekt ($2 \times \text{ED}_{90}$ under balansert anestesi), kan tilstrekkelige intubasjonsforhold oppnås hos nesten alle pasienter. Hos 80 % av disse pasientene ble intubasjonsforholdene vurdert som utmerket. Generell muskelparalyse som er tilstrekkelig for enhver prosedyre er etablert innen 2 minutter.

Klinisk varighet (varighet til spontan reversering til 25 % av «control twitch height») med denne dosen er 30 - 40 minutter. Total varighet (tid 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 rokuroniumbromid per kg kroppsvekt er 14 minutter.

Med lavere doser på 0,3-0,45 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvekt ($1 - 1,5 \times \text{ED}_{90}$) blir tiden til innsettende effekt lengre og varigheten kortere. Etter administrering av 0,45 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvekt, ble akseptable intubasjonsforhold nådd etter 90 sekunder. Med høye doser på 2 mg/kg er klinisk varighet 110 minutter.

Rask sekvensinduksjon

Under rask sekvensinduksjon av anestesi med propofol- eller fentanyl/tiopentalanestesi oppnås tilstrekkelige intubasjonsforhold innen 60 sekunder hos henholdsvis 93 % og 96 % av pasientene etter administrering av en dose på 1,0 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvekt. Av disse klassifiseres 70 % som utmerket. Den kliniske varigheten med denne dosen nærmer seg 1 time, og da kan den nevromuskulære blokaden trygt reverseres.

Etter administrering av en dose på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvekt, oppnås tilstrekkelige intubasjonsforhold innen 60 sekunder hos 81 % og 75 % av pasientene under rask sekvensinduksjon med henholdsvis propofol- eller fentanyl/tiopentalanestesi.

Behandling på intensivavdeling

Bruk av rokuronium på intensivavdeling ble undersøkt i to åpne studier. Totalt 95 voksne pasienter ble behandlet med en initial dose på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvekt, etterfulgt av en kontinuerlig infusjon på 0,2 - 0,5 mg/kg/time den første timen med administrering så snart «twitch height» reverserte til 10 % eller ved gjeninntreden av 1 - 2 utslag ved TOF-stimulering. Doseringen

ble titrert individuelt. I de påfølgende timene ble dosene redusert under regelmessig monitorering av TOF-stimuleringen. Administrering over en tidsperiode på opptil 7 dager er undersøkt.

Tilstrekkelig nevromuskulær blokada ble oppnådd, men det ble observert stor variasjon i infusjonshastighet mellom pasientene og en forlenget reversering av nevromuskulær blokada.

Tiden til reversering av TOF-ratio til 0,7 er ikke signifikant korrelert til den totale varigheten av rokuroniuminfusjon. Etter en kontinuerlig infusjon over 20 timer eller lengre, varierte mediantiden (område) mellom gjeninntreden av T₂ til TOF-stimulering og reversering av TOF-ratio til 0,7, mellom 0,8 - 12,5 timer hos pasienter uten svikt i flere organer og 1,2 - 25,5 timer hos pasienter med svikt i flere organer.

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

Varigheten av effekten av vedlikeholdsdoser på 0,15 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvekt kan være noe lengre under anestesi med enfluran og isofluran hos eldre pasienter og hos pasienter med lever- 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 i virketid) er observert ved gjentatte vedlikeholdsdoser ved anbefalt nivå.

Pediatrisk populasjon

Gjennomsnittlig tid til innsettende effekt hos spedbarn, småbarn og barn ved en intubasjonsdose på 0,6 mg/kg er litt kortere enn hos voksne. Sammenligning mellom pediatriske aldersgrupper viste at den gjennomsnittlige tiden til innsettende effekt hos nyfødte og ungdom (1 minutt) er noe lengre enn hos spedbarn, småbarn og barn (henholdsvis 0,4, 0,6 og 0,8 minutter). Varigheten av relaksasjon og tiden til virkningen er opphevet synes 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 minutter) sammenlignet med småbarn, barn og ungdom (henholdsvis 45,4, 37,6 og 42,9 minutter).

Gjennomsnittlig (SD) tid til innsettende effekt og klinisk varighet etter en initial intubasjonsdose på 0,6 mg/kg rokuronium underanestesi med sevofluran/nitrogenoksid og isofluran/nitrogenoksid (vedlikehold) hos pediatriske pasienter (PP-gruppen).*

	Tid til maksimal blokada ** (minutter)	Tid til gjeninntreden av T ₃ ** (minutter)
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) n=11
Småbarn (3 - 23 måneder) n=28	0,59 (0,27) n=28	45,46 (12,94) n=27
Barn (2 - 11 år) n=34	0,84 (0,29) n=34	37,58 (11,82)
Ungdom (12 - 17 år) n=31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n=30

* Rokuroniumdose administrert innen 5 sekunder.

** Estimert fra avsluttet administrering av intubasjonsdosen med rokuronium.

Kardiovaskulær kirurgi

Hos pasienter som skal gjennomgå hjerte-/karkirurgi er de mest vanlige kardiovaskulære forandringene under begynnelsen av den maksimale blokaden etter en dose på 0,6 - 0,9 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvekt 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

Virkningen av rokuronium kan motvirkes enten av sugammadeks eller av acetylkolinesterasehemmere (neostigmin, pyridostigmin eller edrofonium). Sugammadeks kan gis for rutinemessig reversering (ved 1-2 PTC-utslag («post-tetanic counts») til gjeninntreden av T₂) eller umiddelbar reversering (3 minutter etter at rokuroniumbromid er administrert). Acetylkolinesterasehemmere kan administreres ved gjeninntreden av T₂ eller ved første tegn på klinisk reversering.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter intravenøs administrering av en enkelt bolusdose rokuroniumbromid, vil forløpet av plasmakonsentrasjonen følge tre eksponentielle faser. Hos normale voksne er gjennomsnittlig (95 % KI) eliminasjonshalveringstid 73 (66-80) minutter, det (tilsynelatende) distribusjonsvolumet ved steady state er 203 (193-214) ml/kg og plasmaclearance er 3,7 (3,5 - 3,9) ml/kg/minutt.

Plasmaclearance hos eldre og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er noe lavere sammenlignet med yngre pasienter med normal nyrefunksjon. Hos pasienter med leversykdom er gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid forlenget med 30 minutter og gjennomsnittlig plasmaclearance er redusert med 1 ml/kg/minutt (se også pkt. 4.2.).

Ved administrering som en kontinuerlig infusjon for å underlette mekanisk ventilasjon over en tidsperiode på 20 timer eller mer, øker den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden og det gjennomsnittlige (tilsynelatende) distribusjonsvolumet ved steady state. Det ble funnet stor variasjon mellom pasientene i kontrollerte kliniske studier, som var forbundet med type og omfang av organsvikt (flere organer) og egenskaper hos den enkelte pasient. Hos pasienter med svikt i flere organer ble det funnet en gjennomsnittlig ($\pm$ SD) eliminasjonshalveringstid på 21,5 ($\pm$ 3,3) timer, et (tilsynelatende) distribusjonsvolum ved steady state på 1,5 ($\pm$ 0,8) liter/kg og plasmaclearance på 2,1 ($\pm$ 0,8) ml/kg/minutt.

Rokuroniumbromid skilles ut i urin og galle. Ekskresjon i urin nærmer seg 40 % innen 12 - 24 timer. Etter injeksjon av en radioaktiv 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 rokuroniumbromid. Ingen metabolitter ble gjenfunnet i plasma.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til rokuroniumbromid hos pediatrike pasienter (n=146) i alderen 0-17 år ble vurdert ved å bruke de sammenstilte farmakokinetiske dataene fra to kliniske studier med anestesi med sevofluran (induksjon) og isofluran/nitrogenoksid (vedlikehold). Alle farmakokinetiske parametere var lineært proporsjonale med kroppsvekt, noe som ble gjenspeilet av en tilsvarende clearance (liter/kg/time). Distribusjonsvolumet (liter/kg) og eliminasjonshalveringstiden (timer) reduseres med alder (år). De farmakokinetiske parameterne for typiske pediatrike pasienter i hver aldersgruppe er gitt i tabellen under:

Estimerte PK-parametre for rokuroniumbromid hos typiske pediatrike pasienter under anestesi med sevofluran og nitrogenoksid (induksjon) og isofluran/nitrogenoksid (vedlikeholdsanestesi)

PK-parametre	Aldersgrupper av pasienter				
	Nyfødte født til termin (0-27 dager)	Spedbarn (28 dager til 2 måneder)	Småbarn (3-23 måneder)	Barn (2-11 år)	Ungdom (12-17 år)
CL (liter/kg/time)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Distribusjonsvolum (liter/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
T _{1/2β} (timer)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, reproduksjons- og gentoksisitet. Kasinogenitetsstudier er ikke utført med rokuroniumbromid.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Vann til injeksjonsvæsker
Natriumklorid
Saltsyre
Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Rokuroniumbromid har vist fysisk uforlikelighet ved tilsetning til oppløsninger som inneholder følgende virkestoffer: amfotericin, amoksisillin, azatioprin, cefazolin, kloksacillin, deksametason, diazepam, enoksimon, erytromycin, famotidin, furosemid, hydrokortisonnatriumsuksinat, insulin, intralipid, metoheksital, metylprednisolon, prednisolonnatriumsuksinat, tiopental, trimetoprim og vankomycin.

Dette legemiddelet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass: 2 år

Åpnet hetteglass: Legemiddelet skal brukes umiddelbart etter at hetteglasset er åpnet.

Etter fortynning:

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for fortynnet legemiddel er vist i 72 timer ved opptil 30 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemiddelet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid- og forhold før bruk brukerens ansvar, og vil normalt ikke være lengre enn 24 timer ved 2 – 8 °C, med mindre fortynningen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemiddelet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemiddelet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløse hetteglass (type 1) med gummipropp av brombutyl og aluminiumshette. Hetteglassene inneholder 5 ml eller 10 ml.

Pakningsstørrelser:

Pakning med 5 eller 10 hetteglass som hver inneholder 5 ml.
Pakning med 5 eller 10 hetteglass som hver inneholder 10 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ubrukt oppløsning skal kastes.

Oppløsningen skal inspiseres visuelt før bruk. Kun klare oppløsninger uten partikler skal brukes.

Rokuroniumbromid Fresenius Kabi er vist å være forlikelig med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), glukose 50 mg/ml (5 %), glukose 50 mg/ml (5 %) i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), Ringer-laktat oppløsning og sterilt vann til injeksjonsvæsker.

Hvis rokuroniumbromid administreres i samme infusjonsslange som også blir brukt til andre legemidler, er det viktig at infusjonsslangen blir tilstrekkelig gjennomskylt (f.eks. med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning) mellom administrering av rokuroniumbromid og legemidler som har vist seg å være uforlikelige med rokuroniumbromid eller der forlikelighet ikke er fastslått.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Norge AS
Postboks 4646 Nydalen
0405 Oslo
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13485

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. desember 2020

10. OPPDATERINGSDATO

19.06.2024