

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rocuronium bromide Aguettant 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 10 mg rocuroniumbromid.

Hver 5 ml ferdigfylt sprøyte inneholder 50 mg rocuroniumbromid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)

Klar, fargeløs til svakt gulbrun oppløsning.

pH 3,8–4,2

Osmolalitet: 270–330 mOsm/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Rocuronium bromide Aguettant er indisert til bruk hos voksne og barn fra 2 år, som et tillegg til generell anestesi for å underlette trakeal intubasjon under rutinemessig induksjon av anestesi og for å oppnå generell muskelrelaksasjon under kirurgiske prosedyrer.

Hos voksne brukes også Rocuronium bromide Aguettant for å underlette trakeal intubasjon under rask induksjon av anestesi og som et tillegg ved intensivbehandling for å underlette trakeal intubasjon og mekanisk ventilasjon (til kortsiktig bruk).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Som andre nevromuskulære blokkere skal Rocuronium bromide Aguettant bare administreres av, eller under tilsyn av, en erfaren lege som er kjent med virkningen og bruken av denne typen legemiddel.

Som med andre nevromuskulære blokkere skal dosering av Rocuronium bromide Aguettant fastsettes individuelt for hver enkelt pasient. 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 andre legemidler som administreres samtidig og pasientens allmenntilstand.

Det anbefales å bruke en hensiktsmessig nevromuskulær monitoreringsteknikk for å evaluere nevromuskulær blokade og restituerende av muskelfunksjon.

Inhalasjonsanestetika forsterker den nevromuskulære blokkerende effekten av Rocuronium bromide Aguettant. Denne forsterkningen blir først klinisk relevant når de inhalerte stoffene i løpet av anestesiperioden har nådd den vevskonsentrasjonen som er nødvendig for interaksjon. Som en følge av dette bør det administreres lavere vedlikeholdsdoser av Rocuronium bromide Aguettant ved mindre hyppige intervaller ved prosedyrer som varer i mer enn 1 time under inhalasjonsanestesi (se pkt. 4.5).

Hos voksne kan følgende doseringsanbefalinger brukes som en generell retningslinje for trakeal intubasjon og muskelrelaksasjon ved korte til langvarige kirurgiske prosedyrer samt for kortsiktig bruk ved intensivbehandling.

Kirurgiske prosedyrer

Trakeal intubasjon

Voksne

Standard intubasjonsdose ved rutinemessig induksjon av anestesi er 0,6 mg.kg⁻¹ rokuroniumbromid. Adekvate intubasjonsforhold oppnås deretter innen 60 sekunder hos nesten alle pasienter. For å underlette trakeal intubasjon under rask induksjon av anestesi anbefales en dose rokuroniumbromid på 1 mg.kg⁻¹. Også her oppnås adekvate intubasjonsforhold innen 60 sekunder hos nesten alle pasienter. Hvis en dose rokuroniumbromid på 0,6 mg.kg⁻¹ brukes ved rask induksjon av anestesi, anbefales det å intubere pasienten først 90 sekunder etter at rokuroniumbromid er administrert.

Pediatrisk populasjon

For barn (≥ 2 år) som veier mer enn 10 kg, er den anbefalte intubasjonsdosen ved rutinemessig anestesi tilsvarende som for voksne.

Rocuronium bromide Aguettant skal ikke gis til barn under 2 år fordi graderingen på den ferdigfylte sprøyten ikke tillater en nøyaktig administrering av legemidlet i denne populasjonen (se pkt. 6.6). Det finnes imidlertid andre formuleringer av rokuronium som kan benyttes.

Erfaringen med bruk av rokuroniumbromid til rask induksjon hos pediatriske pasienter er begrenset. Rokuroniumbromid anbefales derfor ikke for å underlette trakeale intubasjonsforhold ved rask induksjon hos pediatriske pasienter.

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

Standard intubasjonsdose med rokuroniumbromid for eldre og pasienter med sykdommer i lever og/eller galleveier og/eller nyresvikt under rutinemessig induksjon av anestesi er 0,6 mg/kg. En dose på 0,6 mg/kg bør overveies ved rask induksjon av anestesi til pasienter der man forventer en forlenget virketid. Hvis en dose på 0,6 mg.kg⁻¹ brukes ved rask induksjon av anestesi, anbefales det å intubere pasienten først 90 sekunder etter at rokuroniumbromid er administrert.

Graviditet og keisersnitt

Graviditet: Reversering av nevromuskulær blokada etter administrasjon av nevromuskulære blokkere kan være forsinket eller utilstrekkelig hos pasienter som får magnesiumsalter mot svangerskapsforgiftning, fordi magnesiumsalter forsterker den nevromuskulære blokaden. Dosen av rokuroniumbromid hos disse pasientene bør derfor reduseres og titreres til «twitch»-respons.

Keisersnitt: Rokuroniumbromid-doser på 0,6 mg/kg påvirker ikke Apgar-score, muskeltonus eller kardiorespiratorisk tilpasning hos den nyfødte. Blodprøver fra navlestrengen viser at rokuroniumbromid kun i begrenset grad krysser placenta, og dette medfører ikke noen observerte kliniske bivirkninger hos den nyfødte (se pkt. 6.6).

Doser på 1 mg/kg har blitt undersøkt ved rask induksjon av anestesi, men ikke hos pasienter som får keisersnitt.

Høyere doser

Ved behov for høyere dose: Pasienter har fått startdoser av rokuroniumbromid på opptil 2 mg/kg uten at det er observert kardiovaskulære effekter. Bruk av høyere doser forkorter tid til innsettende effekt og forlenger virkningstiden (se pkt. 5.1).

Vedlikeholdsdosering

Voksne

Den anbefalte vedlikeholdsdosen av rokuroniumbromid er 0,15 mg/kg. Ved langvarig inhalasjonsanestesi bør denne reduseres til 0,075–0,1 mg/kg. Vedlikeholdsdoser skal helst gis når «twitch height» er kommet tilbake til 25 % av referanseverdien, eller når det forekommer 2–3 utslag på TOF-monitor (TOF = train-of-four).

Pediatrisk populasjon

For barn (≥ 12 år) som veier mer enn 35 kg, er den anbefalte intubasjonsdosen ved rutinemessig anestesi og vedlikeholdsdosen tilsvarende som for voksne.

Vedlikeholdsdosering anbefales ikke for barn under 12 år fordi underinndelingen på den ferdigfylte sprøyten ikke tillater en nøyaktig administrering av legemidlet i denne populasjonen. Det finnes imidlertid andre formuleringer av rokuronium som kan benyttes til vedlikeholdsdoser i denne populasjonen.

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

Uavhengig av hvilken anestesiteknikk som benyttes er anbefalt vedlikeholdsdose av rokuroniumbromid for disse pasientene 0,075–0,1 mg/kg.

Pasienter med overvekt eller fedme

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

Kortsiktig bruk ved intensivbehandling

Trakeal intubasjon

De samme doseringsanbefalingene gjelder for trakeal intubasjon som for kirurgiske prosedyrer.

Spesielle populasjoner

Rocuronium bromide Aguettant er ikke anbefalt for å underlette mekanisk ventilasjon hos pediatriske og eldre pasienter på grunn av manglende sikkerhets- og effektdata.

Administrasjonsmåte

Rocuronium bromide Aguettant administreres intravenøst som en bolusdose.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Fordi rokuroniumbromid lammer åndedrettsmuskulaturen er mekanisk ventilasjon obligatorisk for pasienter som behandles med dette legemidlet inntil spontan respirasjon er gjenopprettet. Som med alle muskelrelakserende midler bør det foretas en forhåndsevaluering for å fastslå hvorvidt det kan forventes vanskeligheter med intubasjon, særlig ved bruk av midlet til rask induksjon av anestesi. Ved eventuelle vanskeligheter med intubasjon som medfører et klinisk behov for umiddelbar reversering av rokuronium-indusert nevromuskulær blokkade, bør bruk av sugammadex overveies.

Restkurarisering

Som med andre nevromuskulære blokkere har det vært rapportert om restkurarisering ved bruk av rokuroniumbromid. For å forhindre komplikasjoner som skyldes restkurarisering, er det anbefalt å ekstubere pasienter først etter at den nevromuskulære blokaden er tilstrekkelig reversert. Geriatriiske pasienter (65 år og eldre) kan ha økt risiko for forlenget nevromuskulær blokkade. Andre faktorer som

kan forårsake restkurarisering etter ekstubering i den postoperative fasen (som legemiddelinteraksjoner eller pasientens tilstand), bør også tas i betraktning. Dersom sugammadeks eller en annen antagonist (f.eks. en kolinesterasehemmer) ikke brukes rutinemessig, skal bruk av disse legemidlene tas i betraktning, spesielt i tilfeller der det er sannsynlig at restkurarisering vil forekomme (se pkt. 4.9 og 5.1).

Anafylaksi

Anafylaktiske reaksjoner kan forekomme etter administrasjon av nevro-muskulære blokkere (se pkt. 4.8). Forholdsregler for å behandle slike reaksjoner må alltid tas. Særlige forholdsregler skal tas dersom man er kjent med at pasienten tidligere har hatt anafylaktiske reaksjoner overfor nevro-muskulære blokkere. Dette fordi det har vært rapportert om allergiske kryssreaksjoner mellom nevro-muskulære blokkere. Fordi nevro-muskulære blokkere er kjent for å kunne indusere frigjøring av histamin, både lokalt på injeksjonsstedet og systemisk, skal det alltid tas hensyn til eventuell forekomst av kløe på injeksjonsstedet samt erytematøse og/eller systemiske histaminrelaterte (anafylaktoide) reaksjoner når disse legemidlene administreres. I kliniske studier er det bare observert en svak økning i gjennomsnittlig histaminnivå i plasma etter rask administrering av en bolusdose på 0,3–0,9 mg/kg rokuroniumbromid.

Bruk med suksametonium

Dersom suksametonium blir benyttet ved intubasjon, anbefales det å ikke administrere rokuroniumbromid til pasienten før den nevro-muskulære blokaden indusert av suksametonium er reversert (se pkt. 4.5).

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 ha kjennskap til tidlige symptomer på, 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 vært observert under overvåkning etter markedsføring. Årsakssammenhengen er imidlertid ikke påvist.

Følgende tilstander kan påvirke farmakokinetikken og/eller farmakodynamikken til rokuroniumbromid:

Sykdommer i lever og/eller galleveier og nyresvikt

Rokuronium utskilles i urin og galle bør derfor det brukes med forsiktighet hos pasienter med klinisk relevante sykdommer i lever og/eller galleveier og/eller nyresvikt. I disse pasientgruppene har man observert forlenget effekt ved rokuroniumbromid-doser på 0,6 mg.kg⁻¹ (se pkt. 4.2).

Forlenget sirkulasjonstid

Tilstander der det forekommer forlenget sirkulasjonstid, f.eks. kardiovaskulære sykdommer, høy alder og ødemer som er assosiert med økt distribusjonstid, kan medføre forsinket inntreden av effekt. Virketiden kan også forlenges på grunn av redusert plasmaclearance.

Nevromuskulære sykdommer

Som andre nevro-muskulære blokkere skal rokuroniumbromid brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter med nevro-muskulær sykdom (myasthenia gravis), sykdommer i muskler (myopati) eller ved motorisk sekvele (parese, plegi) tilstrekkelig tid etter akutt ulykke (ryggmargstraume, poliomyelitt, langvarig immobilisering), fordi responsen på nevro-muskulære blokkere kan være vesentlig endret i slike tilfeller. Hva slags og hvor stor endring som forekommer kan variere veldig. Hos pasienter med myasthenia gravis, myastenisk (Eaton-Lambert) syndrom eller myopati kan lave doser med rokuroniumbromid ha en kraftig effekt. Pasienter med motorisk sekvele har nedsatt følsomhet for rokuroniumbromid (økte doser) Ved disse tilstandene skal rokuroniumbromid titreres til respons.

Hypotermi

Ved operasjon under hypotermi øker den nevro-muskulære blokaden av rokuroniumbromid og virketiden forlenges.

Fedme

Som med andre nevromuskulære blokkere kan rokuroniumbromid gi forlenget virketid og forlenget spontan reverseringstid hos pasienter med fedme når dosen blir beregnet basert på virkelig kroppsvekt. Hos overvektige pasienter eller pasienter med fedme (30 % overvekt eller mer sammenlignet med ideell vekt) skal dosene reduseres basert på fettfri vekt.

Brannskader

Pasienter med brannskader er kjent for å utvikle resistens mot ikke-depolariserende muskelrelakserende midler. Det anbefales at dosen titreres til effekt.

Tilstander som kan øke effekten av rokuroniumbromid

Hypokalemi (f.eks. etter kraftig emese, diaré og behandling med diuretika), hypermagnesemi, hypokalsemi (etter massive transfusjoner), hypoproteinemi, dehydrering, acidose, hyperkapni og kakeksi.

Alvorlige elektrolyttforstyrrelser, endret blod-pH eller dehydrering bør derfor korrigeres før administrering av rokuroniumbromid, hvis mulig.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ferdigfylt sprøyte, og er så godt som «natriumfritt».

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.

Økt effekt

- Halogenerte inhalasjonsanestetika øker den nevromuskulære blokaden med rokuroniumbromid. Effekten blir først merkbar ved vedlikeholdsdosering (se pkt. 4.2). Reversering av blokaden med kolinesterasehemmere kan også hemmes.
- Etter intubasjon med suksametonium (se pkt. 4.4)

Andre legemidler:

- Antibiotika: aminoglykosid- og polypeptidantibiotika, linkosamid og acylaminopenicillinantibiotika
- Diuretika, kinidin og dets isomer kinin, magnesiumsalter, kalsiumkanalblokkere, litiumsalter, lokalanestetika (intravenøs lidokain og epidural bupivakain) og akutt administrering av fenytoin og β -reseptorblokkere.
- Rekurarisering har vært rapportert etter postoperativ administrering av: aminoglykosider, linkosamid, polypeptid og acylaminopenicillinantibiotika, kinidin, kinin og magnesiumsalter (se pkt. 4.4).

Nedsatt effekt

- Tidligere kronisk administrering av kortikosteroider, fenytoin eller karbamazepin
- Proteasehemmere (gabeksat, ulinastatin)
- Kalsiumklorid, kaliumklorid

Variabel effekt

- Administrering av andre ikke-depolariserende nevromuskulære blokkere i kombinasjon med rokuroniumbromid kan føre til forsterket eller svekket nevromuskulær blokade avhengig av rekkefølgen på administreringen samt type nevromuskulær blokker.
- Suksametonium gitt etter administrasjon av rokuroniumbromid kan føre til forsterket eller svekket nevromuskulær blokkerende effekt.

Effekt av rokuroniumbromid på andre legemidler

- Rokuroniumbromid i kombinasjon med lidokain kan føre til raskere inntreden av effekt for lidokain.

Pediatrisk populasjon

Ingen formelle interaksjonsstudier har blitt utført. De ovenfor nevnte interaksjonene for voksne pasienter samt tilhørende advarsler og forsiktighetsregler ved bruk skal også tas i betraktning hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Det finnes ingen data vedrørende effekten av rokuroniumbromid på fertilitet.

Graviditet

For rokuroniumbromid foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskap, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling.

Det skal utvises forsiktighet ved bruk av rokuroniumbromid hos gravide kvinner.

Keisersnitt

Hos pasienter som gjennomgår keisersnitt, kan rokuroniumbromid brukes som en del av en rask sekvensinduksjon (Crash-intubasjon / RSI – Rapid Sequence Induction), forutsatt at det ikke forventes vanskeligheter i forbindelse med intubasjonen, og at en tilstrekkelig dose anestesimiddel gis, eller etter intubasjon ved hjelp av suksametonium. Rokuroniumbromid administrert i doser på 0,6 mg/kg, har vist seg å være trygt hos fødende som gjennomgår keisersnitt. Rokuroniumbromid påvirker ikke Apgar-score, muskeltonus eller kardiorespiratorisk tilpasning hos nyfødte. Blodprøver fra navlestrengen viser at rokuroniumbromid kun i begrenset grad går over i placenta, og det medfører ingen observerte kliniske bivirkninger hos den nyfødte.

Merknad 1: Doser på 1,0 mg/kg har blitt undersøkt ved rask sekvensinduksjon (RSI – rapid sequence induction) av anestesi, men ikke hos pasienter som får keisersnitt. Derfor er kun doser på 0,6 mg/kg anbefalt hos denne pasientgruppen.

Merknad 2: Reversering av nevromuskulær blokkade induisert av nevromuskulære blokkere kan hemmes eller være utilstrekkelig hos pasienter som får magnesiumsalter mot svangerskapsforgiftning, fordi magnesiumsalter forsterker den nevromuskulære blokaden. Derfor bør rokuroniumbromid-dosen hos disse pasientene reduseres og titreres til «twitch»-respons.

Amming

Det er ukjent om rokuroniumbromid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist ubetydelige nivåer av rokuroniumbromid i morsmelk.

Rokuroniumbromid skal bare gis til kvinner som ammer når behandlende lege bestemmer at fordelene oppveier risikoene. Det anbefales å avstå fra neste amming i fem halveringstider for eliminering av rokuronium, det vil si omtrent 6 timer.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Rokuroniumbromid brukes i forbindelse med generell anestesi, og vanlige forholdsregler som gjelder etter generell anestesi, skal tas for ambulante pasienter.

4.8 Bivirkninger

De vanligst forekommende bivirkningene inkluderer smerte/reaksjon på injeksjonsstedet, endringer i vitale tegn og forlenget nevromuskulær blokada. De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene under overvåkning etter markedsføring er «anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner» og assosierte symptomer. Se også forklaringene under tabellen.

MedDRA Organklasser	MedDRA foretrukket terminologi ¹		
	Mindre vanlige / sjeldne ² (<1/100 til ≥1/10 000)	Svært sjeldne ² (<1/10 000)	Ikke kjent ² (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet Anafylaktisk reaksjon Anafylaktoid reaksjon Anafylaktisk sjokk Anafylaktoid sjokk	
Nevrologiske sykdommer		Slapp lammelse	
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		Angioødem Urtikaria Utslett Erytematøst utslett	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelsvakhet	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Manglende effekt av legemiddel Redusert effekt / terapeutisk respons av legemiddel Økt effekt / terapeutisk respons av legemiddel Smerte på injeksjonsstedet Reaksjon på injeksjonsstedet	Ansiktsødem	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Forlenget nevromuskulær blokada Forsinket restitusjon etter anestesi	Luftveiskomplikasjoner ved anestesi	

1 Frekvensene er estimert basert på rapporter fra overvåkning etter markedsføring og data fra generell litteratur.
2 Data fra overvåkning etter markedsføring kan ikke gi nøyaktige frekvenser. Av den grunn er bivirkningsfrekvenser delt inn i 3 kategorier i stedet for 5.
³ I sammenheng med en potensiell økning av permeabilitet eller kompromittering av integriteten til blod-hjernebarrieren (BBB).

Klasseeffekter

Anafylaktiske reaksjoner

I svært sjeldne tilfeller har det vært rapportert om alvorlige anafylaktiske reaksjoner ved bruk av nevromuskulære blokkere, inkludert rokuroniumbromid. Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner inkluderer symptomer som bronkospasme, kardiovaskulære forandringer (f.eks. hypotensjon, takykardi og 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 må dette alltid tas i betraktning, og nødvendige forholdsregler skal tas (se også pkt. 4.4).

Frigjøring av histamin og histaminoide reaksjoner

Nevromuskulære blokkere er kjent for å kunne indusere frigjøring av histamin, både lokalt på injeksjonsstedet og systemisk, derfor skal det alltid tas hensyn til eventuell forekomst av kløe på injeksjonsstedet samt erytematøse og/eller systemiske histaminoide (anafylaktoide) reaksjoner når disse legemidlene administreres (se også ovenfor under avsnittet «Anafylaktiske reaksjoner»).

I kliniske studier er det bare observert en svak økning i gjennomsnittlig histaminnivå i plasma etter hurtig administrering av en bolusdose på 0,3–0,9 mg.kg⁻¹ rokuroniumbromid.

Forlenget nevromuskulær blokade

Den hyppigst rapporterte bivirkningen ved bruk av klassen nevromuskulære blokkere består av en forlengelse av legemidlets farmakologiske virkning utover den nødvendige tidsperioden. Dette kan variere fra svakhet i skjelettmuskulatur til kraftig og forlenget lammelse av skjelettmuskulatur som medfører respirasjonsinsuffisiens eller apné.

Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet

Under rask induksjon av anestesi har det vært rapportert om smerte på injeksjonsstedet, særlig når pasienten ikke helt har mistet bevisstheten og særlig når propofol har vært brukt for å indusere anestesi. I kliniske studier har smerte på injeksjonsstedet blitt observert hos 16 % av pasientene som gjennomgikk rask induksjon av anestesi med propofol og hos mindre enn 0,5 % av pasientene som fikk fentanyl og tiopental.

Pediatrisk populasjon

En metaanalyse av 11 kliniske studier med rokuroniumbromid (opp til maksimalt 1 mg/kg) hos pediatriske pasienter (n=704) viste at takykardi forekom som en bivirkning med en hyppighetsgrad 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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved en eventuell overdosering og forlenget nevromuskulær blokade skal pasienten fortsatt ventileres og få behandling med sedativa. I en slik situasjon finnes det to alternativer for reversering av den nevromuskulære blokaden: (1) Sugammadeks kan brukes hos voksne for reversering av fullstendig og dyp blokade. Sugammadeks-dosen som administreres avhenger av graden av nevromuskulær blokade.

(2) En kolinesterasehemmer (f.eks. neostigmin, edrofonium, pyridostigmin) eller sugammadeks kan brukes så snart den spontane restitueringen har startet og skal administreres i passende doser. Administrasjonen gjøres i henhold til data fra monitorering av kurariseringen, og det skal spesielt tas hensyn til tilstedeværelsen av 4 tydelige utslag av abduksjon av tommel etter stimulering på TOF-monitor (TOF = train-of-four). Hvis administrasjon av en kolinesterasehemmer ikke fører til reversering av de nevromuskulære effektene av rokuroniumbromid, skal kunstig ventilasjon opprettholdes til pasienten puster ved egen hjelp. Gjentatt administrasjon av en kolinesterasehemmer kan være farlig.

I dyrestudier oppstod ikke alvorlig nedsatt kardiovaskulær funksjon, som til slutt kan føre til hjertesvikt, før administrasjon av en kumulativ rokuroniumbromid-dose på $750 \times \text{ED}_{90}$ ($135 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Rocuronium bromide Aguetant (rokuroniumbromid) er en ikke-depolariserende nevromuskulær blokker med kort tid til innsettende effekt. Den innehar alle de farmakologiske egenskapene som er karakteristisk for denne legemiddelgruppen (kurariforme legemidler). Den virker ved kompetitiv hemming av de kolinerge nikotinreseptorene på den motoriske endeplate. Denne effekten motvirkes av kolinesterasehemmere som neostigmin, edrofonium og pyridostigmin.

Farmakodynamiske effekter

ED_{90} (dosen som er nødvendig for å oppnå 90 % undertrykkelse av «twitch»-respons av tommelen ved stimulering av ulnarnerven) under intravenøs anestesi er omtrent $0,3 \text{ mg/kg}$. ED_{95} hos nyfødte/spedbarn er lavere enn hos voksne og barn (henholdsvis $0,25$, $0,35$ og $0,40 \text{ mg/kg}$).

Klinisk varighet av effekt (varighet fra administrasjon av legemidlet frem til reversering av «twitch height» til 25 % av referanseverdien) med $0,6 \text{ mg/kg}$ rokuroniumbromid er 30–40 minutter. Total varighet av effekt (tid til spontan reversering av «twitch height» til 90 % av referanseverdien) er 50 minutter.

Gjennomsnittlig tid til spontan reversering av «twitch»-respons fra 25 % til 75 % av referanseverdien etter en bolusdose med rokuroniumbromid på $0,6 \text{ mg/kg}$ er 14 minutter. Med en lavere dose på $0,3$ – $0,45 \text{ mg/kg}$ (1 – $1,5 \times \text{ED}_{90}$) er tid til innsettende effekt lenger og varighet av effekt kortere. Med en høyere dose på 2 mg/kg er varighet av effekt 110 minutter.

Intubering under rutinemessig anestesi

Innen 60 sekunder etter intravenøs administrasjon av en rokuroniumbromid-dose på $0,6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($2 \times \text{ED}_{90}$ under intravenøs anestesi) oppnås adekvate intuberingsforhold hos nesten alle pasienter, med utmerkede intuberingsforhold i 80 % av tilfellene. Generell muskelparalyse, adekvat for enhver prosedyre, oppnås innen 2 minutter etter administrasjon av en slik dose. Etter administrasjon av $0,45 \text{ mg/kg}$ rokuroniumbromid oppnås akseptable intuberingsforhold etter 90 sekunder.

Rask induksjon (Crash-intubasjon / RSI – Rapid Sequence Induction)

Ved rask induksjon av anestesi med propofol eller fentanyl/tiopental oppnås akseptable intuberingsforhold innen 60 sekunder hos henholdsvis 93 % og 96 % av pasientene etter administrasjon av en rokuroniumbromid-dose på 1 mg/kg .

Intuberingsforholdene blir klassifisert som utmerkede i 70 % av tilfellene innenfor disse gruppene. Klinisk varighet av effekt med denne dosen er omtrent 1 time, og deretter kan den nevromuskulære blokaden trygt reverseres. Etter administrasjon av en rokuroniumbromid-dose på $0,6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ oppnås akseptable intuberingsforhold innen 60 sekunder hos 81 % og 75 % av pasientene som får rask induksjon av anestesi med henholdsvis propofol og fentanyl/tiopental.

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. En sammenligning på tvers av de pediatriske aldersgruppene viste at gjennomsnittlig tid til innsettende effekt hos nyfødte og ungdom (1 minutt) er noe lenger enn hos spedbarn, småbarn og barn (henholdsvis 0,4, 0,6 og 0,8 minutter).

Varighet av effekt og tid til reversering er vanligvis kortere hos barn enn hos spedbarn og voksne. En sammenligning på tvers av de pediatriske aldersgruppene viste 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 av effekt etter en innledende intubasjonsdose* på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg under vedlikehold av anestesi med sevofluran/nitrogenoksid og isofluran/nitrogenoksid (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

* Rokuronium-dose administrert innen 5 sekunder

** Beregnet fra avsluttet administrering av intubasjonsdosen med rokuronium

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

Varighet av effekt ved vedlikeholdsdoser på 0,15 mg/kg rokuroniumbromid kan være noe forlenget under anestesi med enfluran og isofluran hos eldre og pasienter med lever- eller nyresykdom (ca. 20 minutter), sammenlignet med pasienter som ikke har nedsatt ekskretorisk funksjon under intravenøs anestesi (ca. 13 minutter) (se pkt. 4.2). Ingen kumulativ effekt (progressiv forlengelse av varighet av effekt) har vært observert ved gjentakelser av anbefalte vedlikeholdsdoser.

Intensivbehandling

Etter langtids kontinuerlig infusjon ved intensivbehandling er tid til reversering av TOF-ratio til 0,7 avhengig av hvor dyp den nevromuskulære blokaden er på slutten av infusjonen. Etter kontinuerlig infusjon i 20 timer eller mer er median (område) tid mellom gjeninntreden av T₂ til TOF-stimulering og reversering av TOF-ratio til 0,7 omtrent 1,5 (1–5) timer hos pasienter uten multipl organsvikt og 4 (1–25) timer hos pasienter med multipl organsvikt.

Kardiovaskulær kirurgi

Hos pasienter som skal gjennomgå hjerte-/karkirurgi, er de vanligste kardiovaskulære forandringene ved inntreden av maksimal blokade etter en rokuroniumbromid-dose på 0,6–0,9 mg/kg, en svak og klinisk ubetydelig økning i hjerterefrekvens på opptil 9 % og en økning i gjennomsnittlig arterielt trykk på opptil 16 %, sammenlignet med referanseverdiene.

Reversering av den muskelrelakserende effekten

Effekten av rokuroniumbromid kan motvirkes enten av sugammadeks eller av kolinesterasehemmere (neostigmin, pyridostigmin eller edrofonium).

Sugammadeks kan gis for rutinemessig reversering (ved 1–2 PTC-utslag («post-tetanic counts») til gjeninntreden av T₂) eller øyeblikkelig reversering (3 minutter etter at rokuroniumbromid er administrert). Kolinesterasehemmere kan administreres ved gjeninntreden av T₂ eller ved første tegn på klinisk reversering.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter intravenøs administrasjon av en enkelt bolusdose med rokuroniumbromid vil forløpet av plasmakonsentrasjonen følge tre eksponentielle faser. Hos voksne er gjennomsnittlig (95 % konfidensintervall) 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⁻¹.min⁻¹.

Rokuroniumbromid skilles ut i urin og galle. Omtrent 40 % skilles ut via urin innen 12–24 timer. Etter injeksjon av en radiomerket dose rokuroniumbromid blir i gjennomsnitt 47 % av dosen gjenfunnet i urin og 43 % i feces etter 9 dager. Omtrent 50 % gjenfinnes som uendret rokuronium.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til rokuroniumbromid hos barn (n=146) i alderen 0 til og med 17 år ble undersøkt ved bruk av en populasjonsanalyse med sammenstilte farmakokinetiske data fra to kliniske studier, der anestesi ble indusert med sevofluran og vedlikeholdt med isofluran/nitrogenoksid. Alle farmakokinetiske parametre var lineært proporsjonale til kroppsvekt, som vist ved tilsvarende clearance (l/t×kg). Distribusjonsvolumet (l/kg) og halveringstiden (timer) reduseres med alder (år). De farmakokinetiske parametrene for hver aldersgruppe hos typiske pediatriske pasienter er oppgitt i tabellen nedenfor:

Estimerte farmakokinetiske (PK) parametre (gjennomsnitt [SD]) for rokuroniumbromid hos typiske pediatriske pasienter under anestesi med sevofluran og nitrogenoksid (induksjon) og isofluran/nitrogenoksid (vedlikehold)

PK-parametre	Aldersgrupper av pasienter				
	Nyfødte (0- 27 dager)	Spedbarn (28 dager – 2 måneder)	Småbarn (3– 23 måneder)	Barn (2–11 år)	Ungdom (12–17 år)
Cl (l/kg.time ⁻¹)	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 (time)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

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

I kontrollerte studier ble det vist at plasmaclearance hos eldre og pasienter med nyresvikt var redusert, uten at dette var statistisk signifikant i de fleste studiene. Hos pasienter med leversvikt var gjennomsnittlig halveringstid forlenget med 30 minutter, og gjennomsnittlig plasmaclearance redusert med 1 ml/kg×min (se pkt. 4.2).

Intensivbehandling

Etter kontinuerlig infusjon i en periode på 20 timer eller mer for å underlette mekanisk ventilasjon var gjennomsnittlig halveringstid forlenget, og gjennomsnittlig (tilsynelatende) distribusjonsvolum under *steady state* var økt.

Kliniske studier viser omfattende interindividuell variabilitet avhengig av type og grad av (multippel) organsvikt samt den enkelte pasients tilstand. Hos pasienter med multippel organsvikt er gjennomsnittlig (± SD) halveringstid 21,5 (± 3,3) timer, (tilsynelatende) distribusjonsvolum under *steady state* er 1,5 (± 0,8) l/kg og plasmaclearance er 2,1 (± 0,8) ml/kg ×min.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

Det finnes ingen adekvat dyremodell som kan imitere intensivpasientens vanligvis svært komplekse situasjon. Derfor er sikkerhet ved bruk av Rocuronium bromide Aguettant for å underlette mekaniske ventilasjon ved intensivbehandling hovedsakelig basert på resultater oppnådd i kliniske studier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumacetattrihydrat (E 262)

Natriumklorid

Eddiksyre, konsentrert (til pH-justering) (E 260)

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

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

Rokuroniumbromid er også uforlikelig med intralipid.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Legemidlet må brukes umiddelbart etter åpning.

Dette legemidlet kan oppbevares ved høyst 30 °C i en periode på maksimalt 12 uker. Når legemidlet først er tatt ut av kjøleskapet, skal det uansett kastes etter 12 uker. Legemidlet skal ikke settes tilbake i kjøleskapet etter å ha blitt lagret i romtemperatur. Lagringstiden skal ikke overskride holdbarheten.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt sprøyte (polypropylen), med stempelstopper (klorobutyl), uten kanyle, med en gradert selvklebende gjennomsiktig etikett (graderinger på 0,2 ml fra 0 inntil 5 ml). En hette avpolypropylen beskytter sprøytespissen.

De ferdigfylte sprøytene er pakket i hver sin gjennomsiktig blisterpakning.

Leveres i esker med 10 ferdigfylte sprøyter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Brukerveiledning:

Følg nøye trinnene for klargjøring av sprøyten

Den ferdigfylte sprøyten skal kun brukes til én pasient. Kast sprøyten etter bruk. Skal ikke brukes om igjen. Innholdet i en uåpnet og uskadet blisterpakning er sterilt, og blisterpakningen må ikke åpnes før rett før sprøyten skal brukes.

Før administrering skal legemidlet inspiseres visuelt for partikler og misfarging. Kun klar, fargeløs til svakt gulbrun oppløsning uten partikler eller utfellinger skal brukes.

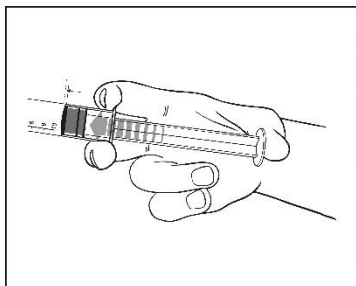
Ikke bruk legemidlet hvis sikkerhetsforseglingen på sprøyten er brutt.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du ser synlige tegn på forringelse.

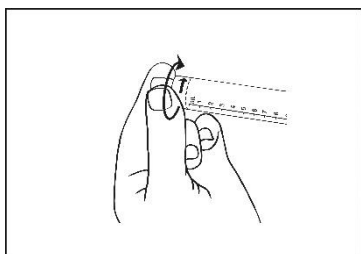
Sprøytenes ytre overflate er steril inntil blisterpakningen åpnes. Vent med å åpne blisterpakningen til legemidlet skal brukes.

Ved håndtering med aseptisk metode kan legemidlet plasseres på en steril flate når det er tatt ut av blisterpakningen. Volumet som skal administreres skal beregnes i henhold til doseringsanbefalingene. Den ferdigfylte sprøyten egner seg ikke til nøyaktig administrering av legemidlet til barn under 2 år (se pkt. 4.2).

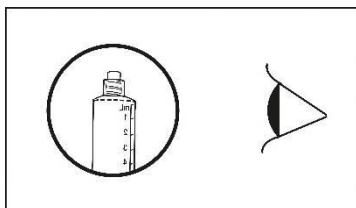
1) Ta den sterile ferdigfylte sprøyten ut av blisterpakningen.



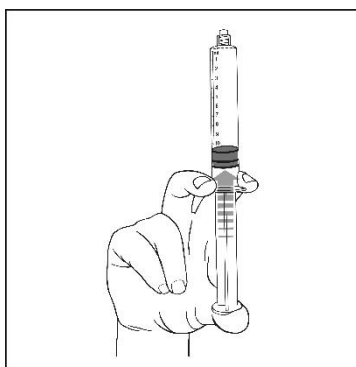
2) Trykk på stempelet for å frigjøre proppen. Steriliseringsprosessen kan ha ført til at proppen har festet seg til selve sprøyten.



3) Skru av hetten på enden av sprøyten slik at forseglingen brytes. For å unngå kontaminering er det viktig at den synlige luerkoblingen ikke berøres.



4) Sjekk at forseglingen på tuppen av sprøyten er blitt fjernet helt. Hvis ikke, sett på hetten og skru til igjen.



5) Skyv ut luften ved å trykke stempelet forsiktig inn.

6) Koble sprøyten til tilgangsenheten ved bruk av et luer-/luerlock-system. Skyv stempelet langsomt inn for å injisere ønsket volum. Administrer legemidlet via egnet administrasjonsvei.

Den ferdigfylte sprøyten egner seg ikke for bruk i en sprøytepumpe.
Den ferdigfylte sprøyten er klar til bruk, den egner seg ikke for fortynning i infusjonspose.
Sprøyter som er skadet eller ikke er håndtert med aseptisk metode, skal ikke brukes.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Laboratoire Aguetant
1 rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MT-nr. 22-14615

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21.06.2023

10. OPPDATERINGSDATO

07.05.2025