

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rocuronium bromide Aguettant 10 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 10 mg rocuroniumbromidia.

Yksi 5 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 50 mg rocuroniumbromidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku (injektioeste)

Kirkas, väritön tai vaalean keltaruskea liuos.

pH 3,8–4,2

Osmolaliteetti: 270–330 mOsm/kg

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rocuronium bromide Aguettant on tarkoitettu käytettäväksi yleisanestesian liitännäishoitona aikuisille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille helpottamaan trakean intubaatiota anestesian tavanomaisen induktion aikana ja tuottamaan yleinen lihasrelaksaatio leikkauksen aikana.

Rocuronium bromide Aguettant on tarkoitettu käytettäväksi aikuisille myös helpottamaan trakean intubaatiota anestesian nopean induktion aikana ja liitännäishoitona tehohoitoyksikössä helpottamaan trakean intubaatiota ja mekaanista ventilaatiota lyhytaikaisessa käytössä.

4.2 Annostus ja antotapa

Muiden hermo-lihasliitoksen salpaajien tavoin Rocuronium bromide Aguettant tulee antaa ainoastaan sellaisen kokeneen lääkärin toimesta tai valvonnassa, joka on perehtynyt tällaisten lääkkeiden vaikutukseen ja käyttöön.

Muiden hermo-lihasliitoksen salpaajien tavoin myös Rocuronium bromide Aguettant -valmisteen annos on määritettävä yksilöllisesti kullekin potilaalle. Annosta määritettäessä on otettava huomioon anestesiamenetelmä sekä leikkauksen arvioitu kesto, sedaatiomenetelmä sekä mekaanisen ventilaation arvioitu kesto, mahdolliset yhteisvaikutukset muiden samanaikaisesti annettavien lääkkeiden kanssa sekä potilaan tila.

Hermosto-lihasliitoksen salpauksen ja lihastoiminnan palautumisen seuranta asianmukaisen hermosto-lihasliitoksen valvontamenetelmän avulla on suositeltavaa.

Inhalaatioanesteetit voimistavat Rocuronium bromide Aguettant -valmisteen hermosto-lihasliitosta salpaavaa vaikutusta. Vaikutuksen voimistuminen muuttuu anestesian aikana kliinisesti merkitseväksi, kun inhalaatioanesteettia on kudoksessa yhteisvaikutuksia aiheuttavina pitoisuuksina. Siksi Rocuronium bromide Aguettant -annosta on titrattava pienentämällä ylläpitoannoksia ja pidentämällä niiden antoväliä yli tunnin kestävässä leikkauksissa, joissa käytetään inhalaatioanesteetteja (ks. kohta 4.5).

Seuraavia aikuispotilaiden annostussuosituksia voidaan käyttää yleisesti suuntaa antavina ohjeina trakean intubaatiossa ja lihasrelaksaatiossa niin lyhyt- kuin pitkäkestoisissa kirurgisissa toimenpiteissä sekä käytettäessä valmistetta tehohoidossa.

Kirurgiset toimenpiteet

Trakean intubaatio

Aikuiset

Tavanomaisessa anestesian induktiossa intubaatioon käytettävä rokuroniumbromidin vakioannos on 0,6 mg/kg, jolla saadaan aikaan sopivat intubaatio-olosuhteet 60 sekunnin kuluessa lähes kaikilla potilailla. Intubaation helpottamiseksi anestesian nopean induktion yhteydessä rokuroniumbromidin suositeltava annos on 1,0 mg/kg, jolla saadaan aikaan sopivat intubaatio-olosuhteet 60 sekunnin kuluessa lähes kaikilla potilailla. Jos anestesian nopean induktion yhteydessä käytetään annosta 0,6 mg/kg, suositellaan potilaan intuboinnista vasta 90 sekunnin kuluttua rokuroniumbromidin annosta.

Pediatriset potilaat

Yli 10 kg painaville lapsille (ikä ≥ 2 vuotta) suositeltava annos intubaatiota varten tavanomaisessa anestesiassa on vastaava kuin aikuisilla.

Rocuronium bromide Aguetant -valmistetta ei saa antaa alle 2-vuotiaille lapsille, koska esitetyt ruiskun mitta-asteikko ei mahdollista tuotteen riittävän tarkkaa annostelua tälle potilasryhmälle (ks. kohta 6.6). Muita rokuroniumvalmisteita on kuitenkin saatavilla.

Rokuroniumbromidin käytöstä anestesian nopean induktion yhteydessä pediatrisilla potilailla on niukasti kokemusta. Siksi rokuroniumbromidin käyttöä pediatristen potilaiden trakean intubaation helpottamiseen anestesian nopean induktion yhteydessä ei suositella.

Iäkkäät potilaat ja potilaat, joilla on maksan ja/tai sappiteiden sairaus ja/tai munuaisten vajaatoiminta

Tavanomaisessa anestesian induktiossa intubaatioon käytettävä rokuroniumbromidin vakioannos on 0,6 mg/kg iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla on maksan ja/tai sappiteiden sairaus ja/tai munuaisten vajaatoiminta. Potilaille, joilla on odotettavissa vaikutusajan pidentyminen, tulee harkita anestesian nopean induktion yhteydessä rokuroniumbromidin antamista annoksella 0,6 mg/kg. Jos anestesian nopean induktion yhteydessä käytetään rokuroniumbromidiannosta 0,6 mg/kg, suositellaan potilaan intuboinnista vasta 90 sekunnin kuluttua rokuroniumbromidin annosta.

Raskaus ja keisarileikkaus

Raskaus: Koska magnesiumsuolat tehostavat hermo-lihasliitoksen salpausta, hermo-lihasliitoksen salpaajien antamisen jälkeinen palautuminen voi viivästyä tai olla puutteellista potilailla, joita on hoidettu magnesiumsuoloilla pre-eklampsian takia. Näillä potilailla rokuroniumbromidin annosta on siksi pienennettävä ja titrattava nykäysvasteen perusteella.

Keisarileikkaus: Rokuroniumbromidiannoksella 0,6 mg/kg ei ole havaittu olevan vaikutusta vastasyntyneen Apgar-pisteisiin, lihastonukseen tai kardiorespiratoriseen adaptaatioon. Napanuoran verinäytteistä on osoitettu, että rokuroniumbromidi läpäisee istukan vain rajallisesti eikä aiheuta kliinisiä haittavaikutuksia vastasyntyneelle (ks. kohta 4.6).

Annosta 1 mg/kg on tutkittu anestesian nopean induktion yhteydessä, mutta ei keisarileikkauspotilailla.

Suuremmat annostukset

Jos tarvitaan suurempaa annosta: Potilaille on annettu rokuroniumbromidia enimmillään annoksella 2 mg/kg ilman havaittavia kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia. Suurempien annosten käyttö nopeuttaa vaikutuksen alkamista ja pidentää vaikutuksen kestoa (ks. kohta 5.1).

Ylläpitoannostus:

Aikuiset

Rokuroniumbromidin suositeltu ylläpitoannos on 0,15 mg/kg; pitkässä inhalaatioanestesiassa annosta tulee pienentää tasolle 0,075–0,1 mg/kg. Ylläpitoannokset suositellaan annettaviksi, kun nykäysvaste on palautunut 25 %:iin vertailutasosta tai kun neljän sarja -stimulaatiossa (TOF) saadaan 2–3 vastetta.

Pediatriset potilaat

Yli 35 kg painaville lapsille (ikä \geq 12 vuotta) suositeltava intubaatioannos ja ylläpitoannos tavanomaisessa anestesiassa ovat vastaavat kuin aikuisilla.

Ylläpitoannos ei sovellu alle 12-vuotiaille lapsille, koska esitetytyn ruiskun mitta-asteikko ei mahdollista tuotteen riittävän tarkkaa annostelua tälle potilasryhmälle. Muita rokuroniumvalmisteita on kuitenkin saatavilla ylläpitoannosteluun tälle potilasryhmälle.

Iäkkäät potilaat ja potilaat, joilla on maksan ja/tai sappiteiden sairaus ja/tai munuaisten vajaatoiminta

Käytettävästä anestesiamenetelmästä riippumatta suositeltava ylläpitoannos näille potilaille on 0,075–0,1 mg/kg rokuroniumbromidia.

Ylipainoiset ja lihavat potilaat

Ylipainoisille ja lihaville potilaille (määritelmän mukaan potilaat, joiden ruumiinpaino on vähintään 30 % normaalipainoa suurempi) annoksia on pienennettävä, ja ne on laskettava normaalipainon mukaan.

Lyhytkestoinen käyttö tehohoidossa

Trakean intubaatio

Trakean intubaatiossa käytetään samoja suositusannoksia kuin kirurgisissa toimenpiteissä.

Erityisryhmät

Rocuronium bromide Aguetant -valmistetta ei suositella käytettäväksi mekaanisen ventilaation helpottamiseen pediatriisilla ja iäkkäillä potilailla, koska sen turvallisuudesta ja tehosta ei ole saatavilla riittävästi tietoa.

Antotapa

Rocuronium bromide Aguetant annetaan bolusinjektiona laskimoon.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys rokuroniumille tai bromidi-ionille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska rokuroniumbromidi lamaa hengityslihaksia, tätä lääkettä saavia potilaita on ventiloitava mekaanisesti, kunnes spontaani hengitys on palautunut asianmukaisesti. Kuten muitakin lihasrelaksantteja käytettäessä, myös ennen tämän valmisteen käyttöä on etukäteen arvioitava, onko intuboinnissa odotettavissa ongelmia, erityisesti silloin, kun valmistetta käytetään nopeassa anestesian induktiossa. Jos intubaatio-ongelmien takia on kliinisesti tarpeen välittömästi kumota rokuroniumbromidin aiheuttama hermo-lihasliitoksen salpaus, tähän voidaan käyttää sugammadeksia.

Jäännöskurarisaatio

Kuten muidenkin hermo-lihasliitoksen salpaajien, myös rokuroniumbromidin käytön yhteydessä on raportoitu jäännöskurarisaatiota. Jäännöskurarisaatiosta johtuvien komplikaatioiden välttämiseksi ekstubointia suositellaan vasta, kun lääkkeen aiheuttama hermo-lihasliitoksen salpausvaikutus on poistunut riittävästi. Iäkkäillä potilailla (65-vuotiaat ja vanhemmat) hermo-lihasliitoksen salpauksen jäännösvaikutuksen riski voi olla suurentunut. Myös muut tekijät, jotka voivat aiheuttaa

jäännöskurarisaation leikkauksenjälkeisen ekstubaation jälkeen (esimerkiksi lääkkeiden yhteisvaikutukset tai potilaan tila) on huomioitava. Jos sugammadeksin tai muun vastavaikuttajan (kuten asetyylikoliiniesteraasin estäjän) käyttö ei kuulu tavanomaiseen toimintatapaan, vastavaikuttajan käyttöä on syytä harkita erityisesti silloin, kun jäännöskurarisaation esiintyminen on todennäköistä (ks. kohdat 4.9 ja 5.1).

Anafylaksia

Hermo-lihasliitoksen salpaajien antamisen jälkeen voi ilmetä anafylaktisia reaktioita (ks. kohta 4.8). Näiden reaktioiden hoitamiseen on aina varauduttava. Erityisesti silloin on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilas on aiemmin saanut anafylaktisen reaktion hermo-lihasliitoksen salpaajista, koska hermo-lihasliitoksen salpaajien on raportoitu aiheuttavan ristiallergiaa. Tiedetään myös, että hermo-lihasliitoksen salpaajat voivat aiheuttaa histamiinin vapautumista sekä paikallisesti injektiokohdassa että systeemisesti, joten injektiokohtaan ilmaantuva kutina ja eryteema ja/tai systeemiset histamiinireaktiot (anafylaktoidit reaktiot) on aina huomioitava näiden lääkeaineiden antamisen yhteydessä.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu vain lievää nousua plasman keskimääräisessä histamiinipitoisuudessa, kun rokuroniumbromidia on annettu nopeana 0,3–0,9 mg/kg:n bolusannoksena.

Käyttö suksametonin kanssa

Jos intubaatioissa käytetään suksametonia, on suositeltavaa odottaa, että suksametonin aiheuttama hermo-lihasliitoksen salpausvaikutus on poistunut ennen kuin potilaalle annetaan rokuroniumbromidia (ks. kohta 4.5).

Ennen anestesian aloittamista lääkäreiden on oltava tietoisia malignin hypertermian ensioireista, sen vahvistavasta diagnoosista ja hoidosta, vaikka tunnettuja laukaisevia tekijöitä ei olisikaan tiedossa, koska rokuroniumbromidia käytetään aina yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, ja koska anestesiaan liittyy malignin hypertermian riski.

Eläinkokeiden perusteella rokuroniumbromidi ei ole malignin hypertermian laukaiseva tekijä.

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on todettu harvoja tapauksia rokuroniumbromidin annon yhteydessä kehittyneestä malignista hypertermiasta; syy-yhteyttä ei ole kuitenkaan osoitettu.

Seuraavat tilat voivat vaikuttaa rokuroniumbromidin farmakokineetiikkaan ja/tai farmakodynamiikkaan:

Maksan ja/tai sappiteiden sairaus ja munuaisten vajaatoiminta

Koska rokuronium erittyy virtsaan ja sappeen, sitä on käytettävä varovasti potilailla, joilla on kliinisesti merkittävä maksan ja/tai sappiteiden sairaus ja/tai munuaisten vajaatoiminta. Näillä potilailla on havaittu lääkkeen vaikutusajan pidentyminen käytettäessä rokuroniumbromidia annoksella 0,6 mg/kg (ks. kohta 4.2).

Pidentynyt verenkiertoaika

Valmisteen vaikutuksen alkaminen voi viivästyä tiloissa, joissa verenkiertoaika on pidentynyt, kuten sydän- ja verisuonisairauksissa, iäkkäillä potilailla ja turvotuksen suurentaessa jakautumistilavuutta. Myös lääkkeen vaikutusaika voi pidentyä alentuneen plasmapuhdistuman vuoksi.

Neuromuskulaariset häiriöt

Muiden hermo-lihasliitoksen salpaajien tavoin myös rokuroniumbromidin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta potilailla, joilla on neuromuskulaarinen häiriö (myastenia gravis), lihasten häiriö (myopatiat) tai motorinen häiriö (pareesi, plegia), joka johtuu aiemmasta sairaudesta tai vammasta (selkäydinvamma, poliomyeliitti, pitkittynyt immobilisaatio), koska vaste hermo-lihasliitoksen salpaajille voi olla muuttunut näillä potilailla. Vastemuutoksen laajuus ja tyyppi voi vaihdella huomattavasti. Potilailla, joilla on myastenia gravis, myasteninen oireyhtymä (Lambert-Eatonin oireyhtymä) tai myopatia, pienetkin annokset rokuroniumbromidia voivat aiheuttaa voimakkaan vaikutuksen. Potilailla, joilla on aiemmasta sairaudesta tai vammasta johtuva motorinen häiriö, herkkyys rokuroniumbromidille voi olla alentunut (tarvitaan suurempia annoksia). Näissä tapauksissa rokuroniumbromidin annos on titrattava sopivaksi vasteen mukaan.

Hypotermia

Hypotermiaolosuhteissa tehtävissä leikkauksissa rokuroniumbromidin hermo-lihasliitosta salpaava vaikutus voimistuu ja pitkittyy.

Lihavuus

Muiden hermo-lihasliitoksen salpaajien tavoin myös rokuroniumbromidin vaikutusaika ja spontaani palautumisaika voivat olla pitemmät lihavilla potilailla, jos annos on laskettu todellisen ruumiinpainon mukaan.

Ylipainoisille ja lihaville potilaille (määritelmän mukaan potilaat, joiden ruumiinpaino on vähintään 30 % normaalipainoa suurempi) annoksia on pienennettävä, ja ne on laskettava teoreettisen normaalipainon mukaan.

Palovammat

Palovammapotilaille tiedetään kehittyvän resistenssiä ei-depolarisoiville lihasrelaksanteille. Annoksen titraus vasteen mukaan on suositeltavaa.

Tilat, jotka voivat voimistaa rokuroniumbromidin vaikutuksia

Hypokalemia (esim. voimakkaan oksentelun, ripulin tai diureettihoidon jälkeen), hypermagnesemia, hypokalsemia (suurten verensiirtojen jälkeen), hypoproteinemia, kuivuminen, asidoosi, hyperkapnia, kakeksia.

Vakavat elektrolyytitasapainon häiriöt, veren pH-muutokset ja kuivuminen on siksi mahdollisuuksien mukaan korjattava ennen rokuroniumbromidin antamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per esitäytetty ruisku, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavien lääkevalmisteiden on osoitettu vaikuttavan ei-depolarisoivien hermo-lihasliitoksen salpaajien vaikutuksen voimakkuuteen ja/tai keston.

Vaikutuksen voimistuminen

- Halogenoidut haihtuvat anesteetit voimistavat rokuroniumbromidin aiheuttamaa hermo-lihasliitoksen salpausta. Vaikutus havaitaan vain ylläpitoannoksen yhteydessä (ks. kohta 4.2). Myös asetyyliinikoliiniesteraasin estäjillä aikaansaattava salpauksen kumoutuminen voi estyä.
- Kun intubaatiossa on käytetty suksametonia (ks. kohta 4.4).

Muut lääkevalmisteet:

- Antibiootit: aminoglykosidi- ja polypeptidiantibiootit, linkosamidit ja asyyliaminopenisilliinit.
- Diureetit, kinidiini ja sen isomeeri kiniini, magnesiumsuolat, kalsiumkanavan salpaajat, litiumsuolat, paikallisanesteetit (laskimonsisäinen lidokaiini ja epiduraalisesti annettu bupivakaiini) sekä akuutisti annettu fenytoiini ja β -reseptoreja salpaavat aineet.
- Rekurisaatiota on raportoitu leikkauksenjälkeisen aminoglykosidin, linkosamidin, polypeptidi- ja asyyliaminopenisilliinin, kinidiinin, kiniinin ja magnesiumsuolojen antamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Vaikutuksen heikkeneminen

- Aiempi kortikosteroidien, fenytoiinin tai karbamatsepiinin pitkäaikaiskäyttö.
- Proteaasinestäjät (gabeksaatti, ulinastatiini).
- Kalsiumkloridi, kaliumkloridi.

Vaihteleva vaikutus

- Muiden ei-depolarisoivien hermo-lihasliitoksen salpaajien antaminen samanaikaisesti rokuroniumbromidin kanssa voi voimistaa tai heikentää hermo-lihasliitoksen salpausta antojärjestyksestä ja käytettävästä lääkeaineesta riippuen.

- Rokuroniumbromidin antamisen jälkeen annettu suksametoni voi voimistaa tai heikentää hermo-lihasliitoksen salpausta.

Rokuroniumbromidin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

- Rokuroniumbromidi voi yhdessä lidokaiinin kanssa annettuna nopeuttaa lidokaiinin vaikutuksen alkamista.

Pediatriset potilaat

Muodollisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Pediatrisilla potilailla on huomioitava yllä luetellut aikuisia koskevat yhteisvaikutukset, sekä näiden lääkkeiden käyttöä koskevat erityisvaroitukset ja varotoimet (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Saatavilla ei ole tietoja rokuroniumbromidin vaikutuksesta hedelmällisyyteen.

Raskaus

Ei ole olemassa kliinisiä tietoja rokuroniumbromidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen.

Rokuroniumbromidin käytössä raskaana oleville naisille on noudatettava varovaisuutta.

Keisarileikkaus

Rokuroniumbromidia voidaan käyttää keisarileikkauspotilailla osana nopeaa induktiotekniikkaa edellyttäen, että intubaatiovaikeuksia ei ole odotettavissa ja käytetään riittävää annosta anestesia-ainetta, tai suksametoniin helpotetun intubaation jälkeen. Rokuroniumbromidi on osoitettu turvalliseksi keisarileikkauspotilailla annoksella 0,6 mg/kg. Rokuroniumbromidi ei vaikuta vastasyntyneen Apgar-pisteisiin, lihastonukseen tai kardiorespiratoriseen adaptaatioon. Napanuoran verinäytteistä on osoitettu, että rokuroniumbromidi läpäisee istukan vain rajallisesti eikä aiheuta kliinisiä haittavaikutuksia vastasyntyneelle.

Huomautus 1: annostusta 1,0 mg/kg on tutkittu anestesian nopeassa induktiossa, mutta ei keisarileikkauspotilailla. Siksi tälle potilasryhmälle suositellaan vain annosta 0,6 mg/kg.

Huomautus 2: koska magnesiumsuolat tehostavat hermo-lihasliitoksen salpausta, hermo-lihasliitoksen salpaajien aiheuttaman salpauksen kumoaminen voi estyä tai olla puutteellista potilailla, joita on hoidettu magnesiumsuoloilla pre-eklampsian takia. Näillä potilailla rokuroniumbromidin annosta on siksi pienennettävä ja titrattava nykysvasteen perusteella.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö rokuroniumbromidi ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on havaittu rokuroniumbromidin erittyvän rintamaitoon vähäisinä määrinä.

Rokuroniumbromidia tulee antaa imettäville naisille vain, jos hoitava lääkäri arvioi hyödyt riskejä suuremmiksi. Imetyksessä suositellaan pidettäväksi taukoa viisi kertaa rokuroniumin eliminaation puoliintumisaika eli noin kuusi tuntia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Rokuroniumbromidia käytetään yleisanestesian yhteydessä, joten päiväkirurgisilla potilailla tulee noudattaa tavanomaisia yleisanestesian jälkeisiä varotoimia.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat injektiokohdan kipu/reaktio, peruselintoimintojen muutokset ja pitkittynyt hermo-lihasliitoksen salpaus. Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa useimmin ilmoitettuja vakavia haittavaikutuksia ovat anafylaktiset ja anafylaktoidit reaktiot ja niihin liittyvät oireet. Ks. myös taulukon alla olevat selitykset.

MedDRA Elinjärjestelmäluokka	MedDRA-termi ¹		
	Melko harvinainen/Harvinainen ² (< 1/100, ≥ 1/10 000)	Hyvin harvinainen ² (< 1/10 000)	Tuntematon ² (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys Anafylaktinen reaktio Anafylaktoidi reaktio Anafylaktinen sokki Anafylaktoidi sokki	
Hermosto		Velttohalvaus	
Sydän	Takykardia		Kounisin oireyhtymä
Verisuonisto	Hypotensio	Verenkiertokollapsi ja sokki Kuumotus	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Bronkospasmi	
Iho ja ihonalainen kudos		Angioedeema Nokkosihottuma Ihottuma Punoittava ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihashyökkös	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hoidon tehottomuus Lääkkeen vaikutuksen / hoitovasteen heikkeneminen Lääkkeen vaikutuksen / hoitovasteen voimistuminen Injektiokohdan kipu Injektiokohdan reaktio	Kasvojen turvotus	
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Pitkittänyt hermo-lihasliitoksen salpaus Anestesiasta toipumisen viivästyminen	Anestesiaan liittyvä hengitystiekomplikaatio	

¹ Esiintymistiheydet on arvioitu markkinoille tulon jälkeisten seurantaraporttien ja kirjallisuudesta saatujen tietojen perusteella.

² Tarkkoja esiintymistiheyksiä ei voida päätellä markkinoille tulon jälkeisistä seurantatiedoista. Tämän vuoksi esiintymistiheydet on jaettu 5 luokan sijaan 3 luokkaan.

Luokkavaikutukset

Anafylaktiset reaktiot

Hermo-lihasliitoksen salpaajien, mukaan lukien rokuroniumbromidi, on raportoitu aiheuttavan vaikeita anafylaktisia/anafylaktoideja reaktioita, vaikka ne ovatkin hyvin harvinaisia.

Anafylaktisten/anafylaktoidien reaktioiden oireita ovat bronkospasmi, kardiovaskulaariset muutokset (esim. matala verenpaine, takykardia, verenkiertokollapsi/sokki) sekä ihossa esiintyvät muutokset (esim. angioedeema, nokkosihottuma). Tällaiset reaktiot ovat joissain tapauksissa johtaneet

kuolemaan. Koska tällaiset reaktiot saattavat olla vakavia, niiden mahdollisuus on aina otettava huomioon ja tarvittavista varotoimista on huolehdittava. (ks. myös kohta 4.4).

Histamiinin vapautuminen ja histamiinireaktiot

Hermo-lihasliitoksen salpaajat voivat aiheuttaa histamiinin vapautumista sekä paikallisesti injektiokohdassa että systeemisesti, joten injektiokohtaan ilmaantuva kutina ja eryteema ja/tai systeemiset histamiinireaktiot (anafylaktoidit reaktiot) on aina huomioitava näiden lääkeaineiden antamisen yhteydessä (ks. myös kohta ”Anafylaktiset reaktiot” edellä).

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu vain lievää nousua plasman keskimääräisessä histamiinipitoisuudessa, kun rokuroniumbromidia on annettu nopeana 0,3–0,9 mg/kg:n bolusannoksena.

Pitkittynyt hermo-lihasliitoksen salpaus

Yleisin hermo-lihasliitoksen salpaajien aiheuttama haittavaikutusluokka on farmakologisen vaikutuksen tarpeeton pitkittyminen. Se voi vaihdella luurankoliikkeen heikkoudesta vaikeaan ja pitkittyneeseen luurankoliikkeen paralyysiin, joka aiheuttaa hengitysvajasta tai apneaa.

Injektiokohdan paikallisreaktiot

Injektioon liittyvää kipua on raportoitu esiintyvän anestesian nopean induktion yhteydessä etenkin, jos potilas ei ole vielä kokonaan menettänyt tajuntaansa ja jos induktioon käytetään propofolia. Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu injektioon liittyvää kipua 16 %:lla potilaista, joilla anestesian nopeaan induktioon käytettiin propofolia ja alle 0,5 %:lla potilaista, joilla anestesian nopeaan induktioon käytettiin fentanylä ja tiopentaalia.

Pediatriset potilaat

Meta-analyysi, joka katsoi 11 kliinistä tutkimusta pediatrisista potilaista (n=704), joille annettiin rokuroniumbromidia (enintään annoksella 1 mg/kg), osoitti, että takykardian esiintymistiheys haittavaikutuksena oli 1,4 %.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen ja pitkittyneen hermo-lihasliitoksen salpauksen yhteydessä potilaan ventilointia ja sedaatiota on jatkettava. Tässä tilanteessa on käytettävissä kaksi vaihtoehtoista tapaa hermo-lihasliitoksen salpauksen kumoamiseen: (1) Aikuisilla voidaan käyttää sugammadeksin voimakkaan (täydellisen) ja syvän salpauksen kumoamiseen. Annettava sugammadeksin annos riippuu hermo-lihasliitoksen salpauksen voimakkuudesta.

(2) Asetyylikoliiniesteraasin estäjää (esim. neostigmiiniä, edrofonyä, pyridostigmiiniä) tai sugammadeksin voidaan käyttää, kun spontaani palautuminen on alkanut, ja niitä tulee antaa oikealla annostuksella. Tämä annostus määräytyy kurarisaation välineellisen seurannan tietojen perusteella, erityisesti neljän selkeän peukalon lähentäjävästään saavuttamisesta neljän sarja -stimulaatioissa. Jos asetyylikoliiniesteraasin estäjän antaminen ei kumo rokuroniumbromidin hermo-lihasliitosta salpaavaa vaikutusta, ventilointia on jatkettava, kunnes spontaani hengitys palautuu. Asetyylikoliiniesteraasin estäjän antaminen toistuvasti voi olla vaarallista.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa sydämen ja verenkierron vaikeita, lopulta sydämen vajaatoimintaan johtaneita vaikutuksia ilmeni vasta, kun kumulatiivinen annos oli $750 \times ED_{90}$ (135 mg/kg rokuroniumbromidia).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lihasrelaksantit, perifeerisesti vaikuttavat lihasrelaksantit, muut kvaternaariset ammoniumyhdisteet, ATC-koodi: M03AC09

Vaikutusmekanismi

Rocuronium bromide Aguetant (rokuroniumbromidi) on nopeavaikutteinen ei-depolarisoiva hermo-lihasliitoksen salpaaja. Sillä on kaikki tälle lääkeluokalle (kuraretyypiset lääkkeet) ominaiset farmakologiset ominaisuudet. Se salpaa motorisen päätelevyn kolinergiset nikotiinireseptorit kokonaan. Tämän vaikutuksen antagonistivaikutus saadaan aikaan asetyyliinikoliiniesteraasin estäjillä, kuten neostigmiinillä, edrofonilla ja pyridostigmiinillä.

Farmakodynamiikka

ED_{90} (annos, joka heikentää kyynärhermon stimulaatiolla aiheutettua peukalon nykäysvastetta 90 %) on laskimonsisäisessä anestesiassa keskimäärin 0,3 mg/kg rokuroniumbromidia. ED_{95} on vastasyntyneillä ja taaperoilla (0,25 mg/kg) pienempi kuin aikuisilla (0,35 mg/kg) ja lapsilla (0,40 mg/kg).

Rokuroniumbromidin annoksen 0,6 mg/kg kliininen vaikutus kestää 30–40 minuuttia (aika annostelusta siihen, että nykäysvaste palautuu spontaanisti 25 %:iin vertailutasosta). Vaikutuksen kokonaiskesto on 50 minuuttia (aika, jonka kuluttua nykäysvaste on spontaanisti palautunut 90 %:iin vertailutasosta).

Nykyysvasteen spontaani palautuminen 25 %:sta 75 %:iin vertailutasosta kestää keskimäärin 14 minuuttia rokuroniumbromidin 0,6 mg/kg bolusannoksen jälkeen. Pienemmällä, 0,3–0,45 mg/kg:n rokuroniumbromidiannoksilla ($1-1,5 \times ED_{90}$) vaikutus alkaa hitaammin ja kestää lyhyemmän aikaa. Suuremmalla, 2 mg/kg:n annoksella vaikutus kestää 110 minuuttia.

Intubaatio tavanomaisessa anestesiassa

Rokuroniumbromidin laskimonsisäisen 0,6 mg/kg:n annostelun jälkeen ($2 \times ED_{90}$ laskimonsisäisessä anestesiassa) sopivat intubaatio-olosuhteet saavutetaan 60 sekunnin kuluessa lähes kaikilla potilailla, ja erinomaisiksi luokitellut intubaatio-olosuhteet 80 %:ssa tapauksista. Tämän annoksen annostelun jälkeen saavutetaan kahden minuutin kuluessa kaikentyypisiin toimenpiteisiin riittävä yleinen lihasten paralyysi. 0,45 mg/kg rokuroniumbromidiannoksen antamisen jälkeen sopivat intubaatio-olosuhteet saavutetaan 90 sekunnin kuluttua.

Nopea induktio

Anestesian nopeassa induktiossa 1 mg/kg rokuroniumbromidiannoksen annon jälkeen hyväksyttävät intubaatio-olosuhteet saavutetaan 60 sekunnin kuluessa 93 %lla potilaista käytettäessä propofolia ja 96 %lla potilaista käytettäessä fentanylä/tiopentaalia.

Näissä ryhmissä intubaatio-olosuhteet arvioidaan erinomaisiksi 70 %:ssa tapauksista.

Tällä annoksella vaikutuksen kliininen kesto on noin yksi tunti, jonka jälkeen hermo-lihasliitoksen salpaus voidaan turvallisesti kumota. Anestesian nopeassa induktiossa 0,6 mg/kg rokuroniumbromidiannoksen annon jälkeen hyväksyttävät intubaatio-olosuhteet saavutetaan 60 sekunnin kuluessa 81 %lla potilaista käytettäessä propofolia ja 75 %lla potilaista käytettäessä fentanylä/tiopentaalia.

Pediatriset potilaat

Vaikutuksen alkuun kuluva aika intubaatioannoksella 0,6 mg/kg on imeväisillä, taaperoilla ja lapsilla keskimäärin hieman lyhyempi kuin aikuisilla. Pediatristen potilaiden ikäryhmien vertailu osoitti, että

vaikutuksen alkuun keskimäärin kuluva aika (1 minuutti) on vastasyntyneillä ja nuorilla hieman pitempi kuin imeväisillä (0,4 minuuttia), taaperoilla (0,6 minuuttia) ja lapsilla (0,8 minuuttia). Vaikutuksen kesto ja palautumisaika ovat yleensä lyhyemmät lapsilla kuin imeväisillä ja aikuisilla. Pediatrien potilaiden ikäryhmien vertailu osoitti, että keskimääräinen aika T₃:n uudelleen ilmaantumiseen oli pitempi vastasyntyneillä (56,7 minuuttia) ja imeväisillä (60,7 minuuttia) verrattuna taaperoihin (45,4 minuuttia), lapsiin (37,6 minuuttia) ja nuoriin (42,9 minuuttia).

Keskimääräinen (SD) vaikutuksen alkuun kuluva aika ja kliininen vaikutuksen kesto rokuroniumbromidin alkuvaiheen 0,6 mg/kg:n intubaatioannoksen* jälkeen sevofluraani-/typpioksidi- ja isofluraani-/typpioksidianestesian (ylläpitovaiheen) aikana (pediatriset potilaat)

	Salpauksen enimmäisvaikutuksen saavuttamiseen kuluva aika** (min)	T ₃ :n uudelleen ilmaantumiseen kuluva aika** (min)
Vastasyntyneet (0–27 päivää) n = 10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n = 9
Imeväiset (28 päivää – 2 kk) n = 11	0,44 (0,19) n = 10	60,71 (16,52)
Taaperot (3–23 kk) n = 28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n = 27
Lapset (2–11 v) n = 34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
Nuoret (12–17 v) n = 31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n = 30

* Rokuroniumin annos annosteltuna 5 sekunnin aikana.

** Laskettuna rokuroniumin intubaatioannoksen annostelun lopusta.

Iäkkäät potilaat ja potilaat, joilla on maksan ja/tai sappiteiden sairaus ja/tai munuaisten vajaatoiminta
Iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla on maksa- tai munuaissairaus, rokuroniumbromidin 0.15 mg/kg ylläpitoannoksen vaikutusaika voi olla jonkin verran pidentynyt enfluraani- ja isofluraanianestesiassa (noin 20 minuuttia) verrattuna laskimonsisäisillä anesteeteilla hoidettaviin potilaisiin, joiden eritystoiminta on normaali (noin 13 minuuttia) (ks. kohta 4.2). Suositusten mukaisilla toistetuilla ylläpitoannoksilla ei ole havaittu vaikutuksen kumuloitumista (vaikutusajan progressiivinen pidentyminen).

Tehohoito

Tehohoidossa annetun pitkäaikaisen jatkuvan infuusion jälkeen palautumisaika TOF-arvoon 0,7 riippuu hermo-lihasliitoksen salpauksen syvyydestä infuusion päättyessä. 20 tuntia tai kauemmin yhtäjaksoisesti jatkuneen infuusion jälkeen T₂:n palautuminen TOF-stimulaatiossa ja TOF-arvon 0,7 palautumiseen kuluvan ajan mediaani (vaihteluväli) on noin 1,5 (1–5) tuntia potilailla, joilla ei ole usean elimen vajaatoimintaa ja 4 (1–25) tuntia potilailla, joilla on usean elimen vajaatoiminta.

Sydän- ja verisuonikirurgia

Sydän- ja verisuonikirurgisilla potilailla yleisimmät sydämen ja verenkierron muutokset rokuroniumbromidiannoksten 0,6–0,9 mg/kg aiheuttaman salpauksen enimmäisvaikutuksen alussa ovat sykkeen lievä ja kliinisesti merkityksetön kohoaminen (enintään 9 %) ja keskimääräisen valtimopaineen enintään 16 %:n kohoaminen vertailuarvoihin verrattuna.

Lihaskompensoinnin kumoaminen

Rokuroniumbromidin vaikutus voidaan kumota joko sugammadeksilla tai asetyylikoliiniesteraasin estäjillä (neostigmiini, pyridostigmiini tai edrofini). Sugammadeksa voidaan antaa vaikutuksen tavanomaiseen kumoamiseen (post-tetanic-count-lukemista 1–2 T₂:n palautumiseen) tai vaikutuksen välittömään kumoamiseen (3 minuuttia rokuroniumbromidin annostelun jälkeen). Asetyylikoliiniesteraasin estäjiä voidaan antaa T₂:n ilmaantuessa uudelleen tai kun kliinisiä merkkejä palautumisesta havaitaan.

5.2 Farmakokineetiikka

Yksittäisen laskimonsisäisen rokuroniumbromidibolusannoksen jälkeen plasman pitoisuus-aikakäyrä jakautuu kolmeen eksponentiaaliseen vaiheeseen. Aikuisilla eliminaation keskimääräinen (95 %:n luottamusväli) puoliintumisaika on 73 (66–80) minuuttia, (näennäinen) jakaantumistilavuus vakaassa tilassa on 203 (193–214) ml/kg ja plasmapuhdistuma on 3,7 (3,5–3,9) ml/kg/min.

Rokuroniumbromidi erittyy virtsaan ja sappeen. Virtsaan erittyy noin 40 % annoksesta 12–24 tunnin kuluessa. Radioaktiivisesti merkitystä rokuroniumbromidiannoksesta keskimäärin 47 % on erittynyt virtsaan ja 43 % ulosteeseen 9 vuorokauden kuluttua. Noin 50 % on havaittavissa muuttumattomana rokuroniumbromidina.

Pediatriset potilaat

Rokuroniumbromidin farmakokineetiikkaa analysoitiin 0–17-vuotiailla pediatrisilla potilailla (n=146) käyttämällä populaatioanalyysia yhdistetyistä farmakokineettisistä datasarjoista, jotka saatiin kahdesta kliinisestä tutkimuksesta, joissa anestesian induktioon käytettiin sevofluraania ja ylläpitoon isofluraania/typpioksidia. Kaikkien farmakokineettisten parametrien todettiin olevan lineaarisesti verrannollisia ruumiinpainoon, mikä osoitettiin samanlaisen puhdistuman (l/h/kg) perusteella. Jakautumistilavuus (l/kg) ja eliminaation puoliintumisaika (tunteja) pienenevät iän myötä (vuosia). Tyypillisten pediatristen potilaiden farmakokineettisten parametrien kunkin ikäryhmän yhteenveto esitetään alla:

Rokuroniumbromidin arvioidut farmakokineettiset (PK) parametrit (keskiarvo [SD]) tyypillisillä pediatrisilla potilailla anestesiassa, jossa käytetään sevofluraania ja typpioksidia (anestesian induktio) ja isofluraania/typpioksidia (anestesian ylläpito)

Farmakokineettiset muuttujat	Potilaan ikä				
	Täysiaikaiset vastasyntyneet (0–27 päivää)	Imeväiset (28 päivää – 2 kk)	Taaperot (3–23 kk)	Lapset (2–11 v)	Nuoret (12–17 v)
Puhdistuma (l/h/kg)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Jakautumistilavuus (l/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
$t_{1/2\beta}$ (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

Iäkkäät potilaat ja potilaat, joilla on maksan ja/tai sappiteiden sairaus ja/tai munuaisten vajaatoiminta
Kontrolloiduissa tutkimuksissa plasmapuhdistuma oli alentunut iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla oli munuaisten vajaatoiminta. Useimmissa tutkimuksissa löydös ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevällä tasolla. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli pidentynyt 30 minuuttia ja plasmapuhdistuma oli alentunut keskimäärin 1 ml/kg/min (ks. kohta 4.2).

Tehohoito

Rokuroniumbromidin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika pitenee ja keskimääräinen (näennäinen) jakautumistilavuus suurenee vakaassa tilassa, kun sitä annetaan mekaanisen ventilaation helpottamiseksi vähintään 20 tuntia kestäväenä jatkuvana infuusiona. Kliinisissä tutkimuksissa on todettu suuria potilaiden välisiä vaihteluita riippuen elimen (tai elinten) vajaatoiminnan luonteesta ja laajuudesta sekä potilaan tilasta. Potilailla, joilla oli usean elimen vajaatoiminta, keskimääräinen (\pm SD) eliminaation puoliintumisaika oli 21,5 (\pm 3,3) tuntia, (näennäinen) jakautumistilavuus vakaassa tilassa 1,5 (\pm 0,8) l/kg ja plasmapuhdistuma 2,1 (\pm 0,8) ml/kg/min.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Haittoja on koe-eläimillä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Ei ole olemassa kunnollista eläinmallia, joka vastaisi tehohoitopotilaan yleensä erittäin monimutkaista kliinistä tilannetta. Siksi Rocuronium bromide Aguettant -valmisteen käytön turvallisuus tehohoitopotilaiden mekaanisen ventilaation helpottamisessa perustuu pääosin kliinisistä tutkimuksista saatuihin tuloksiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaattitrihydraatti (E 262)
Natriumkloridi
Etikkahappo, väkevä (pH:n säätöön) (E 260)
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Rokuroniumbromidi on fysikaalisesti yhteensopimaton seuraavia lääkeaineita sisältävien liuosten kanssa: amfoterisiini, amoksisilliini, atsatiopriini, kefatsoliini, kloksasilliini, deksametasoni, diatsepaami, enoksimoni, erytromysiini, famotidiini, furosemidi, hydrokortisoninatriumsukkinaatti, insuliini, metoheksitaali, metyyliprednisoloni, prednisoloninatriumsukkinaatti, tiopentaali, trimetopriimi ja vankomysiini.

Rokuroniumbromidi on yhteensopimaton myös intralipidin kanssa.

6.3 Kestoaika

18 kuukautta.

Käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen.

Tätä lääkevalmistetta voidaan säilyttää enintään 30 °C:n lämpötilassa enintään 12 viikon ajan. Lääkevalmiste on kaikissa tapauksissa hävitettävä 12 viikon kuluttua siitä, kun se on ensimmäisen kerran otettu pois jääkaappisäilytyksestä. Valmistetta ei saa panna takaisin jääkaappiin, jos sitä on säilytetty jääkaapin ulkopuolella. Säilytysaika ei saa ylittää kestoaikaa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Lääkevalmisteen säilytys ensimmäisen avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

5 ml injektioestettä esitäytetyssä polypropeeniruiskussa, jossa on klorobutyylistä valmistettu männän pysäytin ja läpinäkyvä mitta-asteikkotarra (asteikkomerkit 0,2 ml:n välein [0–5 ml]); ei neulaa.

Ruiskun kärjen suojana on polypropeenisuojus.

Esitäytetyt ruiskut on yksittäispakattu läpinäkyviin repäisyypakkauksiin.

Saatavilla 10 esitäytetyn ruiskun pahvirasioissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohjeet:

Valmistele ruisku huolellisesti seuraavien ohjeiden mukaisesti

Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhdelle potilaalle. Hävitä ruisku käytön jälkeen. Ei saa käyttää uudelleen.

Avaamattoman ja vahingoittumattoman repäisypakkauksen sisältö on steriili. Repäisypakkaus on avattava vasta juuri ennen ruiskun käyttöä.

Valmiste on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Käytä valmiste vain, jos liuos on kirkasta ja väritöntä tai vaalean kellertävän ruskeaa, eikä siinä ole näkyviä hiukkasia tai sakkaa.

Älä käytä valmistetta, jos avaamattomuuden osoittava ruiskun sinetti on rikkoutunut.

Älä käytä valmistetta, jos huomaat merkkejä valmisteen laadun heikkenemisestä.

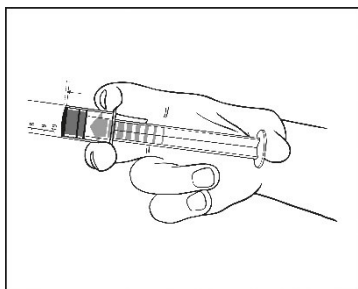
Ruiskun ulkopinta on steriili repäisypakkauksen avaamiseen saakka. Repäisypakkaus on avattava vasta juuri ennen käyttöä.

Kun valmistetta käsitellään aseptisellä menetelmällä, se voidaan asettaa steriilille alustalle repäisypakkauksesta ottamisen jälkeen.

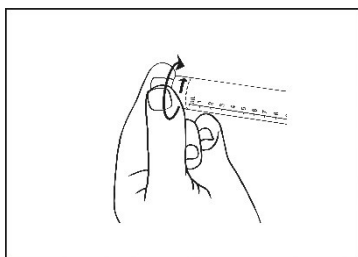
Annostelutilavuus lasketaan asiaankuuluvan annostuksen mukaan.

Esitäytetty ruisku ei sovellu tuotteen tarkkaan annosteluun alle 2-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.2).

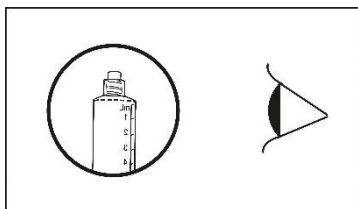
1) Poista steriili esitäytetty ruisku repäisypakkauksesta.



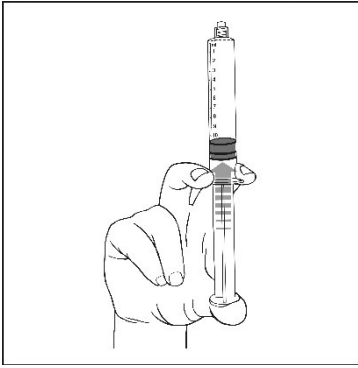
2) Vapauta tulppa työntämällä mäntää. Tulppa voi olla tarttunut ruiskun seinämään sterilointiprosessin aikana.



3) Murra sinetti kiertämällä kärjen suojus irti. Älä koske paljaana olevaan luer-liitimeen kontaminaation välttämiseksi.



4) Tarkista, että ruiskun kärjen sinetti on irronnut kokonaan. Jos ei ole, aseta suojus takaisin paikalleen ja kierrä uudelleen.



5) Poista ilma työntämällä mäntää kevyesti.

6) Yhdistä ruisku verisuonen yhteyslaitteeseen luer/luer lock -liitännällä. Injektoi tarvittava tilavuus työntämällä mäntää hitaasti. Anna valmiste sopivan antoreitin kautta.

Esitötettyä ruiskua ei saa käyttää ruiskupumpuissa. Esitötetty ruisku on valmis käytettäväksi, valmiste ei sovellu laimennettavaksi infuusiopussissa.

Vaurioituneita ruiskuja ja ruiskuja, joiden steriiliys on vaarantunut käsittelyn yhteydessä, ei saa käyttää.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratoire Aguetant
1 rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

40693

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28/07/2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 10 mg rocuroniumbromid.
En förfylld spruta om 5 ml innehåller 50 mg rocuroniumbromid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta (injektionsvätska)
Klar, färglös till svagt brungul lösning.
pH: 3,8-4,2
Osmolalitet: 270-330 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

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

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

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

Kirurgiska ingrepp

Trakeal intubation

Vuxna

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

Pediatrik population

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

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

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

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

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

Graviditet och kejsarsnitt

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

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

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

Högre doser

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

Underhållsdos

Vuxna

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

Pediatrik population

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

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

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

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

Överviktiga och obesa patienter

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

Korttidsanvändning under intensivvård

Trakeal intubation

För trakeal intubation gäller samma doseringsrekommendationer som för kirurgiska ingrepp.

Särskilda populationer

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

Administreringssätt

Rocuronium bromide Aguettant administreras som en intravenös bolusinjektion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot rokuronium eller bromidjonen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Restkurarisering

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

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

Anafylaxi

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

Användning tillsammans med suxametonium

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

Eftersom rokuroniumbromid alltid används tillsammans med andra läkemedel och på grund av risken för malign hypertermi under anestesi, även i frånvaro av kända utlösande faktorer, måste läkaren känna till tidiga symtom, bekräftande diagnos samt behandling av malign hypertermi innan anestesi påbörjas. Djurstudier visar att rokuroniumbromid inte är en utlösande faktor för malign hypertermi. Sällsynta fall av malign hypertermi vid användning av rokuroniumbromid har observerats under övervakningen efter godkännandet för försäljning, men något orsakssamband har inte konstaterats.

Följande tillstånd kan påverka farmakokinetiken och/eller farmakodynamiken för rokuroniumbromid:

Lever- och/eller gallvägssjukdom och njursvikt

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

Förlängd cirkulationstid

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

Neuromuskulära sjukdomar

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

Hypotermi

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

Fetma

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

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

Brännskador

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

Tillstånd som kan öka effekten av rokuroniumbromid

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Ökad effekt

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

Andra läkemedel:

- Antibiotika: aminoglykosid- och polypeptidantibiotika, linkosamid- och acylaminopenicilliner.
- Diuretika, kinidin och dess isomer kinin, magnesiumsalter, kalciumkanalblockerare, litiumsalter, lokalanestetika (lidokain intravenöst, bupivakain epiduralt) och akut administrering av fenytoin och β -receptorblockerande läkemedel.
- Rekurransering har rapporterats efter postoperativ administrering av aminoglykosid-, linkosamid-, polypeptid- och acylaminopenicillinantibiotika, kinidin, kinin och magnesiumsalter (se avsnitt 4.4).

Minskad effekt

- Tidigare kronisk administrering av kortikosteroider, fenytoin eller karbamazepin.
- Proteashämmare (gabexat, ulinastatin).
- Kalciumklorid, kaliumklorid.

Varierande effekt

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

Effekten av rokuroniumbromid på andra läkemedel

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

Pediatrisk population

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns inga data om rokuroniumbromids effekter på fertiliteten.

Graviditet

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

Försiktighet ska iaktas vid användning av rokuroniumbromid till gravida kvinnor.

Kejsarsnitt

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

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

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

Amning

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är smärta/reaktion vid injektionsstället, förändring av vitala tecken samt förlängd neuromuskulär blockad. De oftast rapporterade allvarliga biverkningarna under övervakningen efter godkännandet för försäljning är anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner och tillhörande symtom. Se även förklaringar under tabellen.

Organsystem enligt MedDRA	Rekommenderad term enligt MedDRA ¹		
	Mindre vanliga/sällsynta ² (< 1/100, ≥ 1/10 000)	Mycket sällsynta ² (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens ² (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Immunsystemsjukdomar		Överkänslighet Anafylaktisk reaktion Anafylaktoid reaktion Anafylaktisk chock Anafylaktoid chock	
Centrala och perifera nervsystemet		Slapp paralys	
Hjärtsjukdomar	Takykardi		Kounis syndrom
Vaskulära sjukdomar	Hypotoni	Cirkulationskollaps och chock Värmevallningar	
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar		Bronkospasm	
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad		Angioödem Urtikaria Hudutslag Erytematöst hudutslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelsvaghet	
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Ineffektivt läkemedel Minskad effekt av/behandlingssvar på läkemedel Ökad effekt av/behandlingssvar på läkemedel Smärta på injektionsstället Reaktion på injektionsstället	Ansiktsödem	
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Förlängd neuromuskulär blockad Fördröjd återhämtning efter anestesi	Luftvägskomplikationer på grund av anestesi	

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

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

Klasseffekter

Anafylaktiska reaktioner

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

Histaminfrisättning och histaminliknande reaktioner

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

I kliniska studier har endast en lätt ökning av genomsnittliga histaminnivåer i plasma observerats efter en snabbolus på 0,3-0,9 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt.

Förlängd neuromuskulär blockad

Den vanligaste biverkningen av neuromuskulärt blockerande läkemedel som klass betraktat är längre farmakologisk verkan än vad som behövs. Effekten kan variera från muskelsvaghet till djup och långvarig paralytisk av skelettmuskulaturen som resulterar i andningsinsufficiens eller apné.

Lokala reaktioner på injektionsstället

Smärta på injektionsstället har rapporterats vid snabbinduktion av anestesi, särskilt om patienten ännu inte har förlorat medvetandet helt och i synnerhet om propofol används som induktionsmedel. I kliniska studier har smärta vid injektionsstället observerats hos 16 % av de patienter som genomgick snabbinduktionsanestesi med propofol och hos mindre än 0,5 % av de patienter som genomgick snabbinduktionsanestesi med fentanyl och tiopental.

Pediatrisk population

En metaanalys av 11 kliniska studier på pediatrika patienter (n = 704) med rokuroniumbromid (upp till 1 mg/kg kroppsvikt) visade att takykardi var en biverkning som förekom med frekvensen 1,4 %.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

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

I djurstudier sågs kraftigt nedsatt kardiovaskulär funktion som slutligen ledde till hjärtsvikt först vid en kumulativ dos på 750 x ED₉₀ (135 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

ED₉₀ (den dos som krävs för att ge 90 % blockad av tumryckningarna vid stimulering av ulnarnerven) vid intravenös anestesi är cirka 0,3 mg rocuroniumbromid per kg kroppsvikt. ED₉₅ är lägre hos nyfödda och spädbarn än hos vuxna och barn (0,25; 0,35 respektive 0,40 mg per kg).

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

Tiden för spontan återhämtning av muskelkontraktionen från 25 % till 75 % av kontrollvärdet efter en bolusdos på 0,6 mg rocuroniumbromid per kg kroppsvikt är 14 minuter. Vid en lägre dos på 0,3-0,45 mg rocuroniumbromid per kg (1-1,5 x ED₉₀) inträder effekten långsammare och verkningstiden är kortare. Vid en högre dos på 2 mg per kg är verkningstiden 110 minuter.

Intubation under rutinanestesi

Vid en dos på 0,6 mg rocuroniumbromid per kg kroppsvikt (2 x ED₉₀ under intravenös anestesi) kan adekvata intubationsförhållanden uppnås hos nästan alla patienter inom 60 sekunder, med utmärkta intubationsförhållanden hos 80 % av patienterna. Generell muskelavslappning tillräcklig för alla typer av kirurgi uppnås inom 2 minuter efter denna dos. Efter administrering av 0,45 mg rocuroniumbromid per kg kroppsvikt uppnås acceptabla intubationsförhållanden efter 90 sekunder.

Snabbinduktion

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

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

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

Paediatric population

Den genomsnittliga tillslagstiden hos spädbarn, småbarn och barn vid en intubationsdos på 0,6 mg/kg är något kortare än hos vuxna. Jämförelse mellan pediatrika åldersgrupper visade att den genomsnittliga tillslagstiden hos nyfödda och ungdomar (1 minut) är något längre än hos spädbarn, småbarn och barn (0,4, 0,6 respektive 0,8 min.). Verkningstid och tid till återhämtning är normalt kortare hos barn än hos spädbarn och vuxna. En jämförelse mellan pediatrika åldersgrupper visade att genomsnittlig tid till återkomst av T₃ var förlängd hos nyfödda och spädbarn (56,7 minuter respektive 60,7 minuter) jämfört med hos småbarn, barn och ungdomar (45,4; 37,6 respektive 42,9 minuter).

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

	Tid till maximal blockad** (minuter)	Tid till återkomst av T ₃ ** (minuter)
Nyfödda (0-27 dagar) n = 10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n = 9
Spädbarn (28 dagar-2 månader) n = 11	0,44 (0,19) n = 10	60,71 (16,52)
Småbarn (3-23 månader) n = 28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n = 27
Barn (2-11 år) n = 34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
Ungdomar (12-17 år) n = 31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n = 30

*Rokuroniumdos administrerad inom 5 sekunder

**Beräknat från avslutad intubationsdos av rokuronium

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

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

Intensivvård

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

Hjärt-kärlkirurgi

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

Reversering av den muskelrelaxerande effekten

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Rokuroniumbromid utsöndras via urin och galla. Cirka 40 % utsöndras via urinen inom 12-14 timmar. Efter administrering av en radiomärkt dos rokuroniumbromid är den genomsnittliga utsöndringen av

radioaktiviteten 47 % i urinen och 43 % i feces efter 9 dagar. Cirka 50 % återfinns som oförändrat rocuronium.

Pediatrik population

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

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

PK-parameter	Ålder				
	Fullgångna nyfödda (0-27 dagar)	Spädbarn (28 dagar till 2 månader)	Småbarn (3-23 månader)	Barn (2-11 år)	Ungdomar (12-17 år)
Cl (l/kg/h)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Distributionsvolym (l/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
$t_{1/2\beta}$ (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

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

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

Intensivvård

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetattrihydrat (E 262)

Natriumklorid

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

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

Rokuroniumbromid är även inkompatibelt med intralipid.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

Efter öppnandet måste läkemedlet användas omedelbart.

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Varje förfylld spruta är separat förpackad i transparent blister.

Finns i kartong om 10 förfyllda sprutor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Bruksanvisning

Följ nedanstående anvisningar noga vid iordningställande av sprutan

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

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

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

Använd inte läkemedlet om sprutans försegling är bruten.

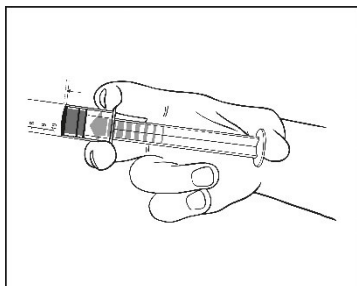
Använd inte läkemedlet om det finns synliga tecken på försämring.

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

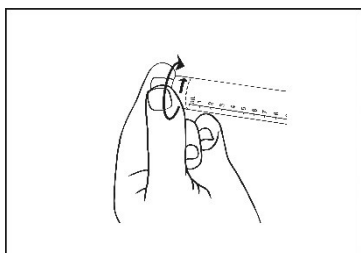
Om aseptisk metod används vid hanteringen kan detta läkemedel placeras på en steril yta när det har tagits ut ur blistret.

Volymen som ska administreras ska beräknas enligt lämplig dosering. Den förfyllda sprutan är inte lämplig för administrering av mycket exakta läkemedelsvolymmer till barn under 2 år (se avsnitt 4.2).

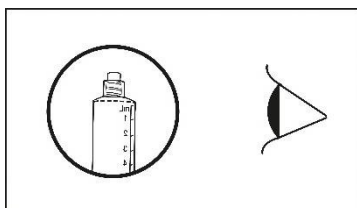
1) Ta upp den sterila förfyllda sprutan ur blisterförpackningen.



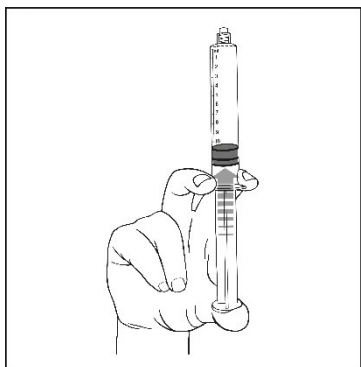
2) Tryck på kolven för att frigöra proppen. Steriliseringsprocessen kan göra att proppen fastnar i sprutcyllindern.



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



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



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

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

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

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoire Aguetant
1 rue Alexander Fleming

69007 Lyon
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40693

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28/07/2023