

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rocuronium hameln 10 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml injektio-/infuusionestettä, liuosta, sisältää 10 mg rokuroniumbromidia.

Yksi 2,5 ml:n injektio-pullo sisältää 25 mg rokuroniumbromidia.

Yksi 5 ml:n injektio-pullo/ampulli sisältää 50 mg rokuroniumbromidia.

Yksi 10 ml:n injektio-pullo/ampulli sisältää 100 mg rokuroniumbromidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1mmol natriumia (23 mg) per annoseli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön tai vaalean ruskehtavankeltainen liuos.

Liuoksen pH: 3,8–4,2

Osmolaalisuus: 270 – 310 mOsmol/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rokuroniumbromidi on tarkoitettu aikuis- ja lapsipotilaiden (täysiaikaisista vastasyntyneistä nuoriin (0 – < 18-vuotiaat) yleisanestesian liitännäishoitoon helpottamaan trakean intubaatiota rutiinomaisen induktion aikana ja tuottamaan luurankolihasjen relaksaatio leikkauksen aikana. Aikuisilla rokuroniumbromidi on tarkoitettu myös helpottamaan trakean intubaatiota nopean induktion aikana ja tehohoitoyksikössä lyhytkestoiseen liitännäishoitoon (esim. helpottamaan intubaatiota). Katso myös kohdat 4.2 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Muiden hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden tavoin rokuroniumbromidiannos on määriteltävä yksilöllisesti kullekin potilaalle. Annosta määritettäessä on otettava huomioon anestesian menetelmä sekä leikkauksen arvioitu kesto, sedaatiomenetelmä sekä mekaanisen ventilaation arvioitu kesto, mahdolliset yhteisvaikutukset muiden samanaikaisesti annettavien lääkkeiden kanssa sekä potilaan tila. Hermo-lihasliitoksen asianmukaisen seurantamenetelmän käyttöä suositellaan hermo-lihassalpauksesta toipumisen seuraamiseksi.

Inhalaatioanesteetit voimistavat rokuroniumbromidin hermo-lihasliitosta salpaavaa vaikutusta.

Vaikutuksen voimistuminen muuttuu anestesian aikana kliinisesti merkitsevästi, kun höyrystyvää anesteettia on kudoksessa tiettyinä pitoisuuksina. Rokuroniumbromidiannosta on siksi muutettava

pienentämällä ylläpitoannoksia ja pidentämällä niiden antoväliä tai hidastamalla infuusionopeutta pitkissä (yli tunnin kestävässä) leikkauksissa, joissa käytetään inhalaatioanesteetteja.

Seuraavia aikuispotilaiden annostussuosituksia voidaan käyttää yleisesti suuntaa antavina ohjeina trakean intubaatioissa ja lihasrelaksaatioissa niin lyhyt- kuin pitkäkestoisissa kirurgisissa toimenpiteissä sekä käytettäessä valmistetta tehohoitusyksikössä.

Tämä lääkevalmiste on yhtä käyttökertaa varten.

Kirurgiset toimenpiteet

Trakean intubaatio:

Rutiinianestesiassa intubaatioon käytettävä vakioannos on 0,6 mg/kg rokuroniumbromidia painokiloa kohden (mg/kg), jolla saadaan aikaan riittävät intubaatio-olosuhteet 60 sekunnin kuluessa lähes kaikilla potilailla. Anestesian nopean induktion yhteydessä suositeltava rokuroniumbromidiannos intubaation helpottamiseksi on 1,0 mg painokiloa kohden (mg/kg), jolla saadaan aikaan riittävät intubaatio-olosuhteet 60 sekunnin kuluessa lähes kaikilla potilailla. Jos anestesian nopean induktion yhteydessä käytetään annosta 0,6 mg painokiloa kohden (mg/kg), suositellaan potilaan intubointiin 90 sekunnin kuluttua rokuroniumbromidin annosta.

Ylläpitoannos:

Suosittelu ylläpitoannos on 0,15 mg rokuroniumbromidia painokiloa kohden (mg/kg). Jos inhalaatioanestesiaa tarvitaan pitkään, annostus on pienennettävä annokseen 0,075–0,1 mg rokuroniumbromidia painokiloa kohden (mg/kg).

Ylläpitoannoksia suositellaan vasta, kun nykäysvaste on palautunut 25 %:iin kontrollitasosta eli train of four -stimulaatioissa näkyy 2–3 vastetta.

Jatkuva infuusio:

Jos rokuroniumbromidi annetaan jatkuvana infuusiona, suositellaan ensin kyllästysannoksena 0,6 mg rokuroniumbromidia painokiloa kohden (mg/kg), ja kun hermo-lihassalpaus alkaa hävitä, aloitetaan infuusio. Infuusionopeus on sovitettava siten, että nykäysvaste pysyy vähintään 10 %:na kontrollitasosta eli niin, että train of four -stimulaatioissa näkyy 1–2 vastetta.

Tämäntasoisien hermo-lihassalpausten säilymiseen tarvittava infuusionopeus on aikuisilla yleensä 0,3–0,6 mg/kg/h laskimoon annettavassa anestesiassa ja 0,3–0,4 mg/kg/h inhalaatioanestesiassa. Hermo-lihassalpausten jatkuva seuranta on välttämätöntä, koska tarvittava infuusionopeus vaihtelee potilaittäin ja käytetyn anestesiamenetelmän mukaan.

Raskaana olevien potilaiden annostus:

Jos potilaalle tehdään keisarileikkaus, suositusannos on vain 0,6 mg rokuroniumbromidia painokiloa kohden (mg/kg), koska annosta 1,0 mg/kg ei ole tutkittu tällä potilasryhmällä.

Hermosto- ja lihassalpaavien lääkeaineiden aiheuttaman hermo-lihassalpausten kumoutuminen saattaa estyä tai olla riittämätön, jos potilas saa magnesiumsuoloja raskaustoksikoosiin hoitoon, koska magnesiumsuolat edistävät hermo-lihassalpausta. Näiden potilaiden rokuroniumannosta on siksi pienennettävä ja titrattava nykäysvasteen mukaisesti.

Pediatristen potilaiden annostus:

Vastasyntyneille (iältään 0–28 päivää), imeväisikäisille (iältään 28 päivää - 3 kuukautta), pikkulapsille (iältään > 3 kuukautta - 2 vuotta), lapsille (2–11-vuotiaille) ja nuorille (12–17-vuotiaille) suositeltava intubaatioannos rutiiniluonteisessa anestesiassa sekä ylläpitoannos ovat samat kuin vastaavat aikuisten annokset.

Kuitenkin yksittäisen intubaatioannoksen vaikutuksen kesto on pitempi vastasyntyneillä ja imeväisikäisillä kuin lapsilla (katso kohta 5.1).

Pediatristen potilaiden jatkuvassa infuusiossa infuusionopeudet, lapsia (2–11-vuotiaat) lukuun ottamatta, ovat samat kuin aikuisilla. Lapsilla (2–11-vuotiaat) infuusion nopeuttaminen saattaa olla tarpeen.

Täten infuusio suositellaan aloittamaan lapsille samalla nopeudella kuin aikuisille, jonka jälkeen nopeutta sovitetaan siten, että nykäysvaste pysyy vähintään 10 %:ssa kontrollitasosta, tai niin, että train of four -stimulaatiossa toimenpiteen aikana näkyy 1–2 vastetta.

Rokuroniumbromidin käytöstä nopeaan anestesian induktioon lapsipotilailla on vähän kokemusta. Siksi rokuroniumbromidin käyttöä trakean intubaatio-olosuhteiden saavuttamiseksi nopeassa anestesian induktiossa lapsipotilailla ei suositella.

Iäkkäät potilaat, maksa- ja/tai sappitesairautta sairastavat ja/tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavat:

Iäkkäillä potilailla, maksa- ja/tai sappitesairauksia ja/tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla intubaatioon käytettävä vakioannos rutiiniluonteisessa anestesiassa on 0,6 mg rokuroniumbromidia painokiloa kohden (mg/kg). Anestesian nopean induktion yhteydessä tulee harkita annoksen 0,6 mg/kg käyttöä, jos vaikutus kestää potilaalla todennäköisesti pitkään. Intubaation edellyttämät olosuhteet saatetaan saavuttaa vasta 90 sekunnin kuluttua rokuroniumbromidin annosta. Suositeltava ylläpitoannos tälle potilasryhmälle on käytetystä anestesiatekniikasta riippumatta 0,075–0,1 mg rokuroniumbromidia painokiloa kohden (mg/kg), ja suositeltu infuusionopeus on 0,3–0,4 mg/kg/h (ks. myös Jatkuva infuusio).

Ylipainoiset ja lihavat potilaat:

Ylipainoisten tai lihavien potilaiden (potilaan paino 30 % tai enemmän yli ihannepainon) annostusta on pienennettävä ihannepainon mukaiseksi.

Käyttö tehohoitoyksikössä

Trakean intubaatio

Trakean intubaatiossa käytetään samoja annoksia kuin edellä kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä.

Antotapa

Rokuroniumbromidi annetaan laskimoon (i.v.) joko bolusinjektiona tai jatkuvana infuusiona (ks. lisätietoja kohdasta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Rokuroniumbromidi on vasta-aiheinen, jos potilas on yliherkkä rokuroniumbromidille tai bromidi-ioneille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rokuroniumbromidia saa antaa vain henkilö, jolla on kokemusta hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden käytöstä. Asianmukaiset tilat ja henkilökunta on oltava käytettävissä endotrakeaali-intubaation ja avustetun ventilaation antamiseen välittömästi.

Koska rokuroniumbromidi lamaa hengitysilhakset, ventilaatiotuki on välttämätön, kunnes spontaanihengitys on palautunut riittävästi. Muiden hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden tavoin on tärkeää ennakoida intubaatiovaikeudet, etenkin kun valmistetta käytetään osana anestesian nopeaa induktiotekniikkaa.

Muiden hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden tavoin myös Rocuronium hameln -injektio/infuusionesteen käytön yhteydessä on raportoitu jäännöskurarisaatiota.

Jäännöskurarisaatiosta aiheutuvien komplikaatioiden välttämiseksi potilas suositellaan ekstuboimaan vasta, kun potilas on palautunut riittävästi hermo-lihasliitosta salpaavasta vaikutuksesta. Iäkkäillä potilailla (65-vuotiaat tai vanhemmat) residuaalisen neuromuskulaarisen salpauksen riski voi kasvaa. Muut tekijät, jotka voivat aiheuttaa jäännöskurarisaation leikkauksen jälkeisen ekstuboation jälkeen (kuten lääkkeiden yhteisvaikutus tai potilaan tila) on myös otettava huomioon. Jos vastavaikuttajan käyttö ei kuulu normaaliin kliiniseen toimintatapaan, vastavaikuttajan (kuten sugammadeksin tai asetylkolinesterasiin estäjä) käyttöä on syytä harkita, erityisesti silloin, kun jäännöskurarisaation esiintyminen on todennäköisintä.

Ennen potilaan siirtämistä leikkaussalista anestesian jälkeen, on varmistettava, että potilas hengittää spontaanisti, syvään ja säännöllisesti.

Anafylaktisia reaktioita (ks. edellä) voi ilmetä hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden annon jälkeen. Varotoimenpiteistä tällaisten reaktioiden varalta tulisi aina huolehtia. Erityisiin varotoimenpiteisiin on ryhdyttävä etenkin silloin, kun potilaalla on aiemmin esiintynyt anafylaktisia reaktioita hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden yhteydessä, koska allergisia ristireaktioita hermo-lihasliitosta salpaaville lääkeaineille on raportoitu.

Annokset yli 0,9 mg rokuroniumbromidia painokiloa kohden (mg/kg) saattavat kiihdyttää sydämen syketiheyttä. Tällainen vaikutus saattaa toimia muiden anesteettien tai vagusstimulaation aiheuttaman bradykardian vastavaikuttajana.

Tehohoitoyksikössä lihasrelaksanttien pitkäkestoisen käytön jälkeen on yleisesti todettu lihaslaman ja/tai luustolihasen heikkouden keston pidentymistä. Jotta mahdollinen hermo-lihassalpauksen pitkittyminen ja/tai yliannostus voitaisiin estää, on erityisen suositeltavaa seurata ärsykkeen välittymistä hermo-lihasliitoksessa lihasrelaksanttien koko käytön ajan. Lisäksi on huolehdittava potilaiden riittävästä kivunlievityksestä ja sedaatiosta. Lihasrelaksanttien annostus on lisäksi aina titrattava potilaan yksilöllisen vasteen mukaan. Tämän saa tehdä lihasrelaksanttien vaikutuksiin ja asianmukaisten hermo-lihasliitoksen valvontamenetelmien käyttöön perehtynyt kokenut lääkäri tai tällaisen lääkärin valvonnassa.

Koska rokuroniumbromidia käytetään aina yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa ja koska anestesian aikana saattaa ilmaantua pahanlaatuista hypertermiaa myös, vaikka potilaalla ei olisi muita tällaisen laukaisevaksi tiedettyjä tekijöitä, lääkärin on tunnettava pahanlaatuisen hypertermian varhaismerkit, tilan varmistava diagnosointi sekä sen hoito ennen anestesian aloittamista. Eläinkokeissa osoitettiin, ettei rokuroniumbromidi ole pahanlaatuisen hypertermian laukaiseva tekijä. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on havaittu harvoja maligni hypertermia -tapauksia rokuroniumin kanssa; syy-yhteyttä ei ole kuitenkaan osoitettu.

Ei-depolarisoivan hermo-lihasliitosta salpaavan aineen ja kortikosteroidihoidon pitkäkestoisen samanaikaisen hoidon jälkeen on raportoitu myopatiaa. Samanaikaisen käyttöajan on oltava mahdollisimman lyhyt (ks. kohta 4.5).

Rokuroniumia saa antaa potilaalle vasta, kun potilas on toipunut täysin suksametoniumilla aikaansaadusta hermo-lihassalpauksesta.

Seuraavat sairaudet saattavat vaikuttaa rokuroniumbromidin farmakokinetiikkaan ja/tai farmakodynamiikkaan:

Maksa- ja/tai sappitesairaus ja munuaisten vajaatoiminta

Rokuroniumbromidi erittyy virtsaan ja sappinesteeseen, joten sitä tulisi käyttää varoen, jos potilaalla on kliinisesti merkitsevä maksa- ja/tai sappitesairaus ja/tai munuaisten vajaatoiminta. Vaikutusajan on havaittu pitenevän tällä potilasryhmällä, kun annos on 0,6 mg rokuroniumbromidia painokiloa kohden (mg/kg).

Pidentynyt verenkiertoaika

Vaikutuksen alkaminen voi viivästyä, jos potilaalla on verenkiertoaikaa pidentävä tila, kuten sydän- ja verisuonisairaus, potilas on iäkäs sekä turvotuksen suuretaessa jakaantumistilavuutta. Lääkkeen vaikutusaika voi pidentyä alentuneen plasmapuhdistuman vuoksi.

Hermo-lihasliitoksen sairaus

Muiden hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden tavoin rokuroniumbromidia on käytettävä erityisen varovaisesti, jos potilaalla on hermo-lihasliitoksen sairaus tai poliomyeliitin jälkeen, koska ne voivat muuttaa salpausvastetta huomattavasti. Muutoksen voimakkuus ja suunta voivat vaihdella huomattavasti. Jo pienet rokuroniumbromidiannokset voivat vaikuttaa voimakkaasti myasthenia gravista tai myasteenista (Eaton-Lambertin) oireyhtymää sairastaviin potilaisiin, joten rokuroniumbromidiannos on titrattava vasteen mukaan.

Hypotermia

Hypotermisissä olosuhteissa tehtävissä leikkauksissa rokuroniumbromidin hermo-lihasliitosta salpaava vaikutus todennäköisesti voimistuu ja pitkittyy.

Lihavuus

Muiden hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden tavoin rokuroniumbromidin vaikutus saattaa pitkittyä ja viivästyttää lihavien potilaiden spontaania toipumista, jos annetut annokset on laskettu todellisen painon mukaan.

Palovammat

Palovammapotilaille saattaa kehittyä resistenssi ei-depolarisoivia hermo-lihasliitosta salpaavia lääkeaineita vastaan. Annoksen titraamista vasteen mukaan suositellaan.

Tilat, jotka saattavat voimistaa rokuroniumbromidin vaikutuksia

Hypokalemia (esim. vaikea-asteisen oksentelun, ripulin tai diureettihoidon jälkeen), hypermagnesemia, hypokalsemia (suurten verensiirtojen jälkeen), hypoproteinemia, dehydraatio, asidoosi, hyperkapnia ja kakeksia.

Vaikeat elektrolyyttitasapainon häiriöt, veren pH-arvon muutokset tai elimistön kuivuminen on mahdollisuuksien mukaan aina korjattava.

Lapsipotilasryhmät

Huomioon tulee ottaa samat varoitukset ja varotoimet kuin aikuisilla.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavien lääkeaineiden on osoitettu vaikuttavan ei-depolarisoivien hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden vaikutuksen voimakkuuteen ja/tai keston:

Tehoa lisäävät:

- Halogenoidut höyrystyvät anesteetit voimistavat rokuroniumbromidin neuromuskulaarista salpausta. Tämä vaikutus tulee esiin vain ylläpitoannosten yhteydessä (katso kohta 4.2). Salpauksen kumoaminen asetyylikoliiniesteraasin estäjillä saattaa myös olla estynyt
- suurina annoksina: tiopentaali, metohexitaali, ketamiini, fentanyyli, gammahydroksibutyraatti, etomidaatti ja propofoli
- muut ei-depolarisoivat hermo-lihasliitosta salpaavat lääkeaineet
- aiempi suksametoniumin käyttö (ks. kohta 4.4)
- kortikosteroidien ja rokuroniumin pitkäkestoinen samanaikainen käyttö tehohoitoyksikössä saattaa johtaa hermo-lihassalpauksen pitkittymiseen tai myopatiaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Muut lääkevalmisteet:

- antibiootit: aminoglykosidit, linkosamidit (esim. linkomysiini ja klindamysiini), polypeptidiantibiootit, asyyliminopenisilliiniantibiootit, tetrasykliinit, suuret metronidatsoliannokset.
- diureetit, tiamiini, MAO-estäjät, kinidiini ja sen isomeeri kiniini, protamiini, adrenergistä reseptoria salpaavat lääkeaineet, magnesiumsuolat, kalsiumkanavan salpaajat, ja litiumsuolat sekä paikallispuudutteet (laskimonsisäinen lidokaiini, epiduraalinen bupivakaani) ja fenytoiinin ja beetasalpaajien samanaikainen käyttö.

Tehoa heikentävät:

- neostigmiini, edrofonium, pyridostigmiini, aminopyridiinijohdokset
- aiempi krooninen kortikosteroidien, fenytoiinin tai karbamatsepiinin käyttö
- noradrenaliini, atsatiopriini (vain ohimenevä ja vähäinen vaikutus), teofylliini, kalsiumkloridi, kaliumkloridi

- proteaasin estäjät (gabeksaatti, ulinastatiini).

Vaihteleva vaikutus:

Muiden ei-depolarisoivien hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden antaminen yhdistelmänä rokuroniumbromidin kanssa saattaa saada aikaan hermo-lihassalpauksen heikentymisen tai voimistumisen riippuen lääkeaineiden antojärjestyksestä sekä käytetystä hermo-lihasliitosta salpaavasta lääkeaineesta.

Rokuroniumbromidin jälkeen annettu suksametonium saattaa aiheuttaa rokuroniumbromidin hermo-lihasliitosta salpaavan vaikutuksen voimistumisen tai heikentymisen.

Rokuroniumin vaikutus muihin lääkkeisiin:

Käyttö yhdistelmänä lidokaiinin kanssa saattaa johtaa lidokaiinin vaikutuksen nopeampaan alkamiseen. Seuraavien lääkeaineiden leikkauksen jälkeisen käytön yhteydessä on raportoitu rekurarisaatiota: aminoglykosidi, linkosamidi, polypeptidi- ja asyyliaminopenisilliiniantibiootit, kinidiini, kiniini ja magnesiumsuolat (ks. kohta 4.4).

Lapsipotilaat:

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Edellä mainitut aikuisilla esiintyvät yhteisvaikutukset ja varoitukset (ks. kohta 4.4) on huomioitava myös lapsipotilaiden kohdalla.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Rokuronibromidille altistuksesta raskausaikana ei ole olemassa kliinistä tietoa. Eläintutkimukset eivät ole osoittaneet rokuronilla olevan suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion-/sikiönkehitykseen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa rokuronibromidia raskauden aikana.

Keisarileikkaus

Rokuronibromidia voidaan käyttää keisarileikkauksessa osana nopeaa induktiotekniikkaa edellyttäen, ettei intubaatiovaikeuksia ole odotettavissa ja että anesteettia annetaan riittävä annos, tai suksame-tonilla helpotetun intubaation jälkeen. Rokuronibromidi on osoitettu turvalliseksi 0,6 mg/kg:n annoksella keisarileikkauksessa. Rokuronibromidi ei vaikuta Apgar-pisteisiin, sikiön lihastonukseen eikä kardiorespiratoriseen adaptaatioon. Napanuorasta otetun verinäytteen perusteella on ilmeistä, että rokuronibromidia siirtyy istukan läpi vain rajoitettu määrä, mikä ei aiheuta havaittavia kliinisiä haittavaikutuksia vastasyntyneelle.

Huom. 1: 1,0 mg/kg:n annosta on tutkittu anestesian nopeassa induktiossa, mutta ei keisarileikkauspotilailla. Tämän vuoksi ainoastaan annosta 0,6 mg/kg suositellaan käytettäväksi näillä potilailla.

Huom. 2: Neuromuskulaarisilla salpaajilla aiheutetun neuromuskulaarisen salpauksen kumoutuminen voi estyä tai olla epätydyttävä potilailla, jotka saavat magnesiumsuoloja raskausmyrkytykseen, koska magnesiumsuolat voimistavat neuromuskulaarista salpausta. Siksi rokuronibromidiannosta on näillä potilailla pienennettävä ja sovitettava nykäysvasteen mukaan.

Imetys

Rokuronibromidin erittymisestä äidinmaitoon ihmisillä ei ole tietoa. läimillä tehdyissä tutkimuksissa on rintamaidossa todettu merkityksettömiä määriä rokuronibromidia. Rokuronibromidia saa antaa imettävälle naiselle vain, jos hoitava lääkäri arvioi hoidosta koituvat hyödyt suuremmiksi kuin riskit. Yhden kerta-annoksen jälkeen suositellaan pidättäytymään imettämästä viiden rokuronin eliminaation puoliintumisajan verran, eli noin 6 tunnin ajan.

Fertilitteetti

Rokuroniumbromidin vaikutuksesta fertiilitettiin ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Rokuroniumbromidi vaikuttaa huomattavasti ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Vaaraa mahdollisesti aiheuttavien koneiden käyttöä ja ajamista ei suositella ensimmäisten 24 tunnin aikana rokuroniumbromidilla aikaansaadun hermo-lihassalpauksen täydellisen häviämisen jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat pistoskohdan kipu ja reaktiot, elintoimintojen muutokset ja hermo-lihassalpauksen pitkittyminen. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat olleet 'anafylaktiset ja anafylaktoidiset reaktiot' sekä niihin liittyvät oireet. Katso myös tarkempi selvitys seuraavassa taulukossa.

MedDRA-luokituksen mukainen elinjärjestelmä	Suositeltava termi ¹		
	Melko harvinainen/harvinainen ² (<1/100, >1/10 000)	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys Anafylaktinen reaktio Anafylaktoidinen reaktio Anafylaktinen sokki Anafylaktoidinen sokki	
Hermosto		Velttohalvaus	
Silmät			Mydriaasi ³ Valojäykkä Mustuainen ³
Sydän	Takykardia		Kounisin oireyhtymä
Verisuonisto	Matala verenpaine	Verenkierron romahtaminen ja sokki Punoitus	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Bronkospasmi	Apnea Hengitysongelmat
Iho ja ihonalainen kudos		Angioneuroottinen turvotus Nokkosihottuma Ihottuma Erytematoottinen ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihasjeikkous ⁴ Steroidimyopatia ⁴	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Lääkkeen vaikutuksen puuttuminen Lääkkeen vaikutuksen/hoitovasteen heikkeneminen Lääkkeen vaikutuksen/hoitovasteen voimistuminen Injektiokohdan kipu Injektiokohdan reaktio		
Onnettomuudet, myrkytys ja toimenpidekomplikaatiot	Neuromuskulaarisen salpauksen pitkittyminen Anestesiasta toipumisen viivästyminen	Anestesiaan liittyvät hengitysteiden komplikaatiot	

[1] Esiintymistiheys on arvioitu myyntiluvan saamisen jälkeisten seurantaraporttien sekä yleisestä kirjallisuudesta saatujen tietojen perusteella.

[2] Myyntiluvan saamisen jälkeen tapahtuvan seurannan perusteella ei voida antaa täsmällisiä esiintymislukuja. Tämän vuoksi raportointitiheys on jaettu kolmeen luokkaan yleensä esitetyn viiden sijasta.

[3] Veriaivoesteen mahdollisen läpäisevyyden lisääntymisen tai sen heikentymisen yhteydessä

[4] Tehohoitoyksikössä pitkäkestoisen käytön jälkeen

Lisätietoja haittavaikutuksista:

Anafylaktinen reaktio

Neuromuskulaaristen salpaajien, rokuronibromidi mukaan lukien, on raportoitu aiheuttavan vakavia anafylaktisia reaktioita, joskin ne ovat erittäin harvinaisia.

Anafylaktisia/anafylaktoideja reaktioita ovat: bronkospasmi, sydämen ja verenkierron muutokset (esim. matala verenpaine, takykardia, verenkierron romahtaminen – sokki) sekä ihosta esiintyvät muutokset (esim. angioödeema, nokkosihottuma). Nämä reaktiot ovat joissakin tapauksissa johtaneet kuolemaan. Koska reaktiot voivat olla vakavia, niiden mahdollisuus on aina otettava huomioon ja tarvittavista varotoimista on huolehdittava.

Paikalliset reaktiot pistoskohdassa

Anestesian nopean induktion aikana on raportoitu pistoskipua etenkin, jos potilas ei ollut vielä täysin menettänyt tajuntaansa ja etenkin jos induktioaineena on käytetty propofolia. Kliinisissä tutkimuksissa pistoskipua on todettu 16 %:lla potilaista, joille tehtiin nopea anestesian induktio propofolilla, ja alle 0,5 %:lla potilaista, joille anestesian nopea induktio tehtiin fentanylilla ja tiopentaalilla.

Histamiinipitoisuuden suureminen

Koska hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden tiedetään voivan aiheuttaa histamiinin vapautumista sekä paikallisesti että systeemisesti, näitä lääkkeitä annettaessa tulisi aina ottaa huomioon mahdolliset kutina- ja punoitusreaktiot pistoskohdassa ja/tai histamiinin vapautumisesta aiheutuvat yleistyneet (anafylaktoidiset) reaktiot, kuten bronkospasmi ja sydämen ja verenkierron muutokset, esim. matala verenpaine ja takykardia. Ihottumaa, eksanteemaa, nokkosihottumaa, bronkospasmeja ja hypotensiota on raportoitu hyvin harvoin rokuroniumbromidia saaneilla potilailla.

Kliinisissä tutkimuksissa nopea rokuroniumbromidibolusinjektio 0,3–0,9 mg/kg suurensi plasman keskimääräisiä histamiinipitoisuuksia vain hieman.

Hermo-lihassalpauksen pitkittyminen

Yleisin ei-polarisoivien salpaavien lääkeaineiden luokkaan liittyvä haittavaikutus oli lääkeaineen farmakologisen vaikutuksen pitkittyminen tarvittavaa vaikutusta pidempään. Tämä saattaa vaihdella luurankolihasen heikkoudesta luurankolihasen täydelliseen ja pitkittyneeseen lamaantumiseen, mikä johtaa hengityslamaan tai apneaan.

Myopatia

Neuromuskulaaristen salpaajien käytön yhteydessä on raportoitu myopatiatapauksia, kun salpaajia on käytetty yhdessä kortikosteroidien kanssa tehohoitoyksiköissä (ks. kohta 4.4).

Lapsipotilaat

Lapsipotilaille rokuroniumbromidilla (< 1 mg/kg) suoritettujen 11 kliinisen tutkimuksen (n=704) meta-analyysi osoitti, että takykardiaa havaittiin lääkkeen haittavaikutuksena 1,4 %:n esiintymistiheydellä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen ja hermo-lihassalpauksen pitkittymisen yhteydessä potilaan ventilaation tukemista ja sedaatiota on jatkettava. Neuromuskulaariseen salpaukseen on kaksi kumoamistapaa: (1) Sugammadeksia voidaan käyttää aikuisille potilaille salpauksen välittömään kumoamiseen sekä syvän salpauksen kumoamiseen. Sugammadeksin suositeltu annos riippuu kumottavan hermo-lihassalpauksen voimakkuudesta. (2) Asetyylikoliiniesteraasin estäjää (esim. neostigmiiniä, edrofontia, pyridostigmiiniä) tai sugammadeksia voidaan käyttää heti spontaanin toipumisen alettua ja niitä tulee annostella riittävinä annoksina. Jos rokuroniumbromidin hermo-lihassalpausvaikutus ei kumoudu asetyylikoliiniesteraasin estäjällä, potilaan ventilaation tukemista on jatkettava, kunnes spontaani hengitys palautuu. Asetyylikoliiniesteraasin estäjän toistuva anto voi olla vaarallinen.

Eläinkokeissa verenkiertojärjestelmän toiminnan vaikea-asteinen lamaantuminen, joka johti lopulta sydänekollapsiin, ilmeni vasta, kun kumulatiivinen annos oli 750 x ED₉₀ (135 mg painokiloa kohden, mg/kg).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Farmakodynamiikka

Rokuroniumbromidi on keskipitkävaikutteinen ei-depolarisoiva hermo-lihasliitosta salpaava lääkeaine, jonka vaikutus alkaa nopeasti ja jolla on kaikki tämän lääkeaineryhmän (kurare) tyypilliset farmakologiset vaikutukset. Se vaikuttaa sitoutumalla kilpailevasti motorisen päätelevyn nikotiinikoliinireseptoreihin. Asetyylikoliiniesteraasin estäjät, kuten neostigmiini, edrofontium ja pyridostigmiini, kumoavat tämän vaikutuksen.

ED₉₀ (annos, joka heikentää peukalon nykäysvastetta 90 % kyynärhermon stimulaatiossa) on yhdistelmäänestesiassa keskimäärin 0,3 mg painokiloa kohden (mg/kg). Imeväisikäisillä ED₉₅ on alempi kuin aikuisilla ja lapsilla (0,25, 0,35 ja 0,40 mg/kg vastaavasti).

Rutiiniluonteinen käyttö

Riittävät intubaatio-olosuhteet saavutetaan lähes kaikilla potilailla 60 sekunnin kuluessa annoksen 0,6 mg rokuroniumbromidia painokiloa kohden (mg/kg) antamisesta (2 X ED₉₀ yhdistelmäänestesiassa). Näistä potilaista noin 80 %:lla intubaatio-olosuhteet arvioidaan erinomaisiksi. Riittävä lihaksiston lamaantuminen kaikkiin toimenpiteisiin saavutetaan 2 minuutin kuluessa. Vaikutuksen kliininen kesto (aika siihen, että 25 % kontrollinykäysvasteesta on palautunut spontaanisti) tällä annostuksella on 30–40 minuuttia. Vaikutuksen kokonaiskesto (aika siihen, että 90 % kontrollinykäysvasteesta on palautunut) on 50 minuuttia. Nykäysvaste toipuu spontaanisti 25 %:sta 75 %:iin (toipumisindeksi) keskimäärin 14 minuutissa 0,6 mg:n rokuroniumbromidibolusannoksen painokiloa kohden (mg/kg) jälkeen.

Pienemmillä, 0,3–0,45 mg:n rokuroniumbromidiannoksilla painoon nähden (mg/kg) (1–1½ x 2 x ED₉₀), vaikutus alkaa hitaammin ja kestää lyhyemmän aikaa (13–26 min). Suurilla annostuksilla, 2 mg/kg,

vaikutuksen kesto on 110 minuuttia. Kun annettu rokuroniumbromidiannos on 0,45 mg painokiloa kohden (mg/kg), hyväksyttävät intubaatio-olosuhteet saavutetaan 90 sekunnin kuluessa.

Intubaatio hätätilanteessa

Propofoli- tai fentanyl- tiopentaalianestesian nopean induktion aikana saavutetaan riittävän hyvät intubaatio-olosuhteet 60 sekunnin kuluessa 93 %:lla propofolia saaneista ja 96 %:lla fentanyl- tiopentaalia saaneista, kun rokuroniumbromidiannos on 1,0 mg painokiloa kohden (mg/kg). Näistä potilaista 70 %:lla olosuhteet arvioidaan erinomaisiksi. Tämän annoksen kliininen vaikutus kestää lähes tunnin, minkä jälkeen hermo-lihassalpaus voidaan turvallisesti kumota. Kun rokuroniumbromidiannos on 0,6 mg painokiloa kohden (mg/kg), riittävän hyvät intubaatio-olosuhteet saavutetaan 60 sekunnissa 81 %:lla propofolianestesian ja 75 %:lla fentanyl- tiopentaalianestesian nopean induktion aikana.

Rokuroniumbromidiannoksen 1,0 mg painokiloa kohden (mg/kg) ylittävät annokset eivät paranna intubaatio-olosuhteita merkittävästi, mutta vaikutuksen kesto pitenee. Tutkitut annokset ovat olleet enintään 4 x ED₉₀.

Tehohoito

Rokuroniuminfuusion käyttöä tehohoitoyksikössä on tutkittu kahdessa avoimessa tutkimuksessa. Yhteensä 95 aikuiselle potilaalle annettiin aloitusannos 0,6 mg rokuroniumbromidia per painokilo. Tämän jälkeen annettiin jatkuva infuusio annoksella 0,2–0,5 mg/kg/h ensimmäisen annostelutunnin aikana kunnes nykäys vaste palautui 10 prosenttiin tai 1–2 nykäystä näkyi TOF (train of four)-stimulaatiossa. Annokset titrattiin potilaskohtaisesti. Seuraavien tuntien aikana annoksia pienennettiin TOF stimulaation säännöllisen tarkkailun mukaan. Valmisteen pisin tutkittu käyttöaika on 7 vuorokautta.

Riittävä hermo-lihassalpaus saavutettiin, mutta havaittiin että tunti-infuusionopeus vaihteli suuresti potilaiden välillä ja että hermo-lihassalpauksesta toipuminen pitkittyi.

Aika, joka kuluu neljännen nykäysvasteen suhteen (train of four -suhteen) palautumiseen arvoon 0,7 ei merkittävästi riipu rokuroniuminfuusion kokonaiskestosta. Jos jatkuva infuusio on kestänyt 20 tuntia tai kauemmin, mediaaniaika (vaihteluväli), joka kuluu T₂-nykäysvasteen palaamiseen TOF-stimulaatiolle ja TOF-suhteen palautumiseen arvoon 0,7, oli 0,8–12,5 tuntia potilailla, joilla ei ole monen elimen vaurioita, ja 1,2–25,5 tuntia potilailla, joilla on useita elinvaurioita.

Pediatriset potilaat

Keskimääräinen vaikutuksen alkamiseen kuluva aika imeväisikäisillä, pikkulapsilla ja 2–11-vuotiailla lapsilla 0,6 mg/kg:n intubaatioannoksella on hieman lyhyempi kuin aikuisilla. Vertailu lapsi-ikäryhmien välillä osoitti, että keskimääräinen vaikutuksen alkamiseen kuluva aika vastasyntyneillä ja nuorilla (1 min) on hieman pitempi kuin imeväisikäisillä (0,4 min), pikkulapsilla (0,6 min) ja 2–11-vuotiailla lapsilla (0,8 min). Relaksaation kesto ja toipumisaika ovat lapsilla (2–11-vuotiaat) lyhyempiä imeväisikäisiin ja aikuisiin verrattuna. Lasten ikäryhmiä verrattaessa havaittiin, että keskimääräinen aika T₃:n uudelleen ilmaantumiseen piteni vastasyntyneillä ja imeväisikäisillä (56,7 ja 60,7 min, vastaavasti) pikkulapsiin, lapsiin (2–11-vuotiaat) ja nuoriin (45,3, 37,6 ja 42,9 min, vastaavasti) verrattuna.

Keskimääräinen (SD) vaikutuksen alkamiseen kuluva aika ja kliininen kesto rokuroniumbromidin alkuanoksella 0,6 mg/kg sevofluraani/ilokaasu- ja isofluraani/ilokaasu- (ylläpito-) anestesian aikana PP-ryhmässä (pediatriset potilaat)*

	Aika maksimaaliseen salpaukseen ** (min)	Aika T ₃ :n palaamiseen ** (min)
Vastasyntyneet (iältään 0-27 päivää) n=10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
Imeväisikäiset (iältään 28 päivää - 2 kuukautta) n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52) n=11

Pikkulapset (iältään 3 kuukautta - 23 kuukautta) n=30	0,59 (0,27) n=28	45,46 (12,94) n=27
Lapset (2-11 vuotta) n=34	0,84 (0,29) n=34	37,58 (11,82)
Nuoret (12-17 vuotta) n=31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n=30

* Rokuroniumannos annettu 5 sekunnissa.

** Laskettu rokuroniumin intubaatioannoksen annon päättymisestä

Iäkkäät potilaat ja potilaat, joilla on maksa ja/tai sappiteiden sairaus ja/tai munuaisten vajaatoiminta
Rokuroniumbromidin ylläpitoannoksen 0,15 mg painokiloa kohden (mg/kg) vaikutus saattaa kestää jonkin verran pidempään enfluraani- ja isofluraanianestesiassa iäkkäillä potilailla ja maksa- ja/tai munuaissairautta sairastavilla (noin 20 minuuttia) kuin potilailla, joilla ei ole sisäerityselinten vajaatoimintaa (noin 13 minuuttia). Vaikutuksen kumuloitumista (vaikutuksen keston progressiivista pitenemistä) ei havaittu toistuvassa ylläpitoannostelussa suositelluilla annoksilla.

Sydän- ja verisuonikirurgia

Suunnitellussa sydän- ja verisuonikirurgiassa 0,6–0,9 mg:n rokuroniumbromidiannoksella painokiloa kohden (mg/kg) aiheutetun maksimaalisen salpauksen alkaessa esiintyvät yleisimmät sydän- ja verisuonimuutokset ovat lievä ja kliinisesti merkityksetön sydämen sykkeen nopeutuminen (enintään 9 % vertailuarvoon nähden) ja keskivaltimopaineen kohoaminen (enintään 16 % vertailuarvoon nähden).

Antagonistit

Asetyylkoliinierasteraasin estäjän, esim. neostigmiinin, pyridostigmiinin tai edrofoniumin, anto kumoaa rokuroniumbromidin vaikutuksen.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen ja eliminaatio

Kun rokuroniumbromidikerta-annos annetaan laskimoon boluksena, plasman pitoisuus-aikakäyrä jakautuu kolmeen eksponentiaaliseen vaiheeseen. Eliminaation keskimääräinen (luottamusväli 95 %) puoliintumisaika on terveellä aikuisella 73 (66–80) minuuttia ja (näennäinen) jakaantumistilavuus vakaassa tilassa 203 (193–214) ml/kg ja puhdistuma plasmasta 3,7 (3,5–3,9) ml/kg/min.

Iäkkäillä ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla puhdistuma plasmasta on hidastunut hieman verrattuna nuorempiin potilaisiin, joiden munuaisten toiminta on normaali. Maksasairautta sairastavien potilaiden eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika on pidentynyt 30 minuutilla ja keskimääräinen puhdistuma plasmasta on hidastunut 1 ml/kg/min. (Ks. myös kohta 4.2).

Rokuroniumbromidin eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika pitenee ja keskimääräinen (näennäinen) jakaantumistilavuus suurenee vakaassa tilassa, kun sitä annetaan mekaanisen ventilaation helpottamiseksi vähintään 20 tuntia kestäväenä jatkuvana infuusiona. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on todettu suuria potilaiden välisiä vaihteluita riippuen elinvaurion (monen elimen vaurion) luonteesta ja laajuudesta ja potilaan yksilöllisistä ominaisuuksista. Jos potilaalla on monen elimen vaurioita, keskimääräinen (\pm keskihajonta) eliminaation puoliintumisaika oli 21,5 (\pm 3,3) tuntia, (näennäinen) jakaantumistilavuus vakaassa tilassa 1,5 (\pm 0,8) l·kg⁻¹ ja puhdistuma plasmasta 2,1 (\pm 0,8) ml/kg/min.

Rokuroniumbromidi erittyy virtsaan ja sappinesteeseen. Lähes 40 % erittyy virtsaan 12–24 tunnin kuluessa. Radioaktiivisesti merkitystä rokuroniumbromidi-injektiosta keskimäärin 47 % on erittynyt virtsaan ja 43 % ulosteeseen 9 vuorokauden kuluttua. Noin 50 % on havaittavissa muuttumattomana rokuroniumbromidina.

Biotransformaatio

Plasmassa ei havaita metaboliitteja.

Lapsipotilaat

Rokuroniumbromidin farmakokinetiikka lapsipotilaissa (n=146), joiden iät ovat välillä 0 - 17 vuotta, on arvioitu käyttämällä kahden sevofluraani- (induktio-) ja isofluraani/ilokaasu- (ylläpito-) -anesteetilla suoritettua kliinisen testin yhdistettyjen farmakokineettisten aineistojen populaatioanalyysiä. Kaikkien farmakokineettisten parametrien havaittiin olevan suoraan suhteellisia ruumiinpainoon, mitä kuvaa samanlainen puhdistuma (l/kg/h). Jakaantumistilavuus (l/kg) ja eliminaation puoliintumisaika (h) laskevat iän myötä (vuosissa). Yhteenveto kunkin ikäryhmän tyypillisten lapsipotilaiden farmakokineettisistä parametreista on alla:

Arvioidut rokuroniumbromidin PK-parametrit tyypillisillä pediatriisilla potilailla sevofluraani- ja ilokaasu- (induktio) ja isofluraani/ilokaasu (ylläpitoanesteetin) aikana

PK-parametri	Potilaan ikäjakauma				
	Vastasyntyneet (0 - 27 päivää)	Imeväisikäiset (28 päivää - 2 kuukautta)	Pikkulapset (3 - 23 kuukautta)	Lapset (2 - 11 vuotta)	Nuoret (11 - 17 vuotta)
CL (l/kg/h)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Jakaantumistilavuus (l/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
$t_{1/2\beta}$ (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rokuroniumbromidilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi
Etikkahappo, väkevä (pH:n säätöön)
Natriumkloridi
Natriumasetaattitrihydraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Rokuroniumbromidi on todettu fysikaalisesti yhteensopimattomaksi, jos se lisätään seuraavia vaikuttavia aineita sisältävään liuokseen: amfoterisiini, amoksisilliini, atsatiopriini, kefatsoliini, kloksasilliini, deksametasoni, diatsepaami, enoksimoni, erytromysiini, famotidiini, furosemiidi,

hydrokortisoninatriumsuksinaatti, insuliini, intralipidi, metohexitaali, metyyli prednisoloni, prednisoloninatriumsuksinaatti, tiopentaali, trimetopriimi ja vankomysiini.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo/ampulli: 3 vuotta

Avattu injektio pullo/ampulli: Valmiste on käytettävä heti injektio pullon/ampullin avaamisen jälkeen.

Laimentamisen jälkeen:

5,0 mg/ml- ja 0,1 mg/ml -liuosten (laimennettu 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridilla ja 5-prosenttisella (50 mg/ml) glukoosiliuksella) kemialliseksi ja fysikaaliseksi käytönaikaiseksi säilyvyydeksi on osoitettu 24 tuntia huoneenlämmössä huonevalaistukselle altistuneena lasi-, PE- ja PVC-antolaitteessa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käyttöä edeltävät säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Säilytys muualla kuin jääkaapissa:

Rocuronium hameln -valmistetta voidaan säilyttää myös muualla kuin jääkaapissa eli alle 30 °C:n lämpötilassa enintään 12 viikon ajan, minkä jälkeen se on hävitettävä. Valmistetta ei saa laittaa takaisin jääkaappiin, jos sitä on säilytetty muualla kuin jääkaapissa. Säilytysaika ei saa ylittää kesto aikaa.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Väritön lasinen ampulli (tyyppi I), jonka sisältö on 5 ml tai 10 ml.

Väritön lasinen injektio pullo (tyyppi I), jossa klooributyylimuovipulppu ja alumiinikorkki. Injektio pullojen sisältö: 2,5 ml, 5 ml tai 10 ml.

Pakkaus koot:

Pakkauksessa 5 tai 10 injektio pulloa, joissa kussakin 2,5 ml.

Pakkauksessa 5, 10 tai 12 injektio pulloa/ampullia, joissa kussakin 5 ml.

Pakkauksessa 5, 10 tai 12 injektio pulloa, joissa kussakin 10 ml.

Pakkauksessa 5 tai 10 ampullia, joissa kussakin 10 ml.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön. Käyttämättä jäävä liuos on hävitettävä.

Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen sen antamista. Vain kirkas liuos, jossa ei ole hiukkasia havaittavissa, voidaan käyttää.

Rocuronium hameln -injektionesteen on osoitettu olevan yhteensopiva seuraavien liuosten kanssa: 0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridiliuos ja 5-prosenttinen (50 mg/ml) glukoosiliuos.

Jos rocuroniumbromidia annetaan muiden lääkevalmisteiden kanssa saman infuusioletkun kautta, on tärkeää, että infuusioletku huuhdellaan riittävästi (esim. 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridiliuksella) rocuroniumbromidin ja muiden lääkevalmisteiden välillä, kun muiden lääkevalmisteiden yhteensopimattomuus rocuroniumbromidin kanssa on osoitettu tai jos yhteensopivuutta rocuroniumbromidin kanssa ei ole osoitettu.

Käyttämätön valmiste ja jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23578

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04.05.2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.11.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.12.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

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

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

Hjälpämne med känd effekt:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös till ljusbrungul lösning.

Lösningens pH: 3,8 – 4,2

Osmolalitet: 270–310 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rocuroniumbromid är indicerat för vuxna och pediatrika patienter (från fullgångna nyfödda till ungdomar (0 till <18 år) som komplement till generell anestesi för att underlätta trakealintubation vid rutininduktion, samt för att ge skelettmuskelavslappning under kirurgi. Hos vuxna är rocuroniumbromid också indicerat för att underlätta trakealintubation vid snabbinduktion och som tilläggsmedicinering (korttidsanvändning) på intensivvårdsavdelningar (t.ex. för att underlätta intubering).

Se även avsnitt 4.2 och 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Som med andra substanser med neuromuskulär blockerings effekt, skall dosen av rocuroniumbromid anpassas individuellt för varje patient. Anestesimetod, beräknad operationstid, sederingsmetod, förväntad duration av mekanisk ventilering, eventuella interaktioner med andra läkemedel som administreras samtidigt samt patientens tillstånd skall tas med i bedömningen när dosen bestäms. Bruk av vederbörlig neuromuskulär övervakningsteknik rekommenderas för bedömning av neuromuskulär blockad och återhämtning.

Inhalationsanestesimedel förstärker effekten av den neuromuskulära blockaden av rocuroniumbromid. Förstärkningen blir kliniskt relevant under anestesi när en viss vävnadskoncentration av de flyktiga ämnena uppnås. Följaktligen bör ändringar i doseringen av rocuroniumbromid vid inhalationsanestesi

göras genom administrering av mindre underhållsdoser med längre intervall eller genom långsammare infusionshastighet vid långvariga ingrepp (längre än 1 timme).

Till vuxna patienter kan följande doseringsrekommendationer tjäna som riktlinje för trakealintubation och muskelrelaxering vid korta till långvariga kirurgiska ingrepp samt för bruk vid intensivvårdsavdelningar.

Detta läkemedel är endast avsedd för engångsbruk.

Kirurgiska ingrepp

Trakealintubation:

Standardintubationsdos vid rutinanestesi är 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt, vilket ger adekvata intuberingsförhållanden inom loppet av 60 sekunder hos nästan alla patienter. En dos på 1,0 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt rekommenderas för att underlätta förhållandena vid trakealintubation vid snabbinduktionsanestesi, vilket också ger adekvata intuberingsförhållanden inom loppet av 60 sekunder hos nästan alla patienter. Om dosen 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt används vid snabbinduktionsanestesi, rekommenderas att patienten intuberas 90 sekunder efter administrering av rokuroniumbromid.

Underhållsdosering:

Rekommenderad underhållsdos är 0,15 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt. Vid långvarig inhalationsanestesi skall dosen minskas till 0,075 – 0,1 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt. Underhållsdoserna bör helst ges när muskelkontraktionsamplituden har återhämtat sig till 25 % av kontrollamplituden eller när train-of-four stimulering (TOF) ger 2 till 3 svar.

Kontinuerlig infusion:

Om rokuroniumbromid administreras som kontinuerlig infusion rekommenderas initialt en bolusdos på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt och när den neuromuskulära blockaden börjar avta påbörjas tillförseln av infusionen. Infusionshastigheten skall justeras så att kontraktionskraften kvarstår vid 10 % av kontrollamplituden eller så att 1 till 2 responser visas vid TOF-stimulering.

Hos vuxna patienter som får intravenös anestesi är infusionshastigheten som krävs för att upprätthålla neuromuskulär blockad på denna nivå mellan 0,3 – 0,6 mg/kg/h. Vid inhalationsanestesi är infusionshastigheten 0,3 – 0,4 mg/kg/h.

Kontinuerlig övervakning av den neuromuskulära blockaden är nödvändig, eftersom den krävda infusionshastigheten varierar beroende på patienten och den tillämpade anestesimetoden.

Dosering för gravida patienter:

För patienter som genomgår kejsarsnitt rekommenderas endast en dos på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt, eftersom dosen på 1,0 mg per kg inte har undersökts i denna patientgrupp.

Upphävande av neuromuskulär blockad som inducerats av neuromuskulära blockerare kan hämmas eller vara otillräcklig hos patienter som får magnesiumsalter för behandling av havandeskapsförgiftning, eftersom magnesiumsalter ökar den neuromuskulära blockaden. Därför bör dosen rokuroniumbromid minskas och titreras enligt kontraktionskraften.

Pediatrik population:

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

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

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

För barn rekommenderas därför samma initiala infusionshastighet som för vuxna och denna bör sedan justeras för att hålla kontraktionskraften vid 10 % av kontrollamplituden eller så att 1 till 2 responser visas vid TOF-stimulering under ingreppet.

Erfarenheten av rokuroniumbromid under snabbinduktion hos pediatrika patienter är begränsad. Rokuroniumbromid rekommenderas därför inte vid snabbinduktion för att underlätta trakealintubation hos pediatrika patienter.

Dosering för geriatriska patienter och patienter med lever- och/eller gallvägsjukdom och/eller njursvikt:

Standardintubationsdosen för geriatriska patienter och patienter med lever- och/eller gallsjukdom och/eller njursvikt vid rutinanestesi är 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt. Dosen 0,6 mg/kg kroppsvikt bör övervägas vid snabbinduktionsanestesi hos patienter för vilka förlängd verknings tid kan förväntas. Det kan dock inträffa att adekvata intuberingsförhållanden inte uppnås förrän 90 sekunder efter administrering av rokuroniumbromid. Oavsett använd anestesi metod är den rekommenderade underhållsdosen för dessa patienter 0,075 - 0,1 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt och den rekommenderade infusionshastigheten 0,3 - 0,4 mg/kg/h (se även Kontinuerlig infusion).

Dosering för överviktiga och kraftigt överviktiga patienter:

Till överviktiga eller kraftigt överviktiga patienter (definierade som patienter med en kroppsvikt som ligger 30 % eller mer över ideal kroppsvikt) skall dosen minskas genom att beakta ideal kroppsvikt.

Intensivvårdsåtgärder

Trakealintubation

För trakealintubation bör samma doser användas som beskrivs ovan under kirurgiska ingrepp.

Administreringsätt

Rokuroniumbromid administreras intravenöst (i.v.) antingen som en bolusinjektion eller som kontinuerlig infusion (för mer information, se även avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Rokuroniumbromid är kontraindicerat vid överkänslighet mot rokuroniumbromid eller bromidjoner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Rokuroniumbromid bör administreras endast av erfaren personal som är insatt i användningen av neuromuskulära blockerare. Adekvata hjälpmedel och personal för endotrakealintubation och artificiell ventilation bör finnas tillgängliga för omedelbart bruk.

Eftersom rokuroniumbromid orsakar förlamning av andningsmuskulaturen måste patienter som behandlas med denna aktiva substans ventileras tills tillräcklig spontan andning återställs. Som med andra neuromuskulärt blockerande medel är det viktigt att förutse intubationssvårigheter, särskilt då preparatet används som en del av snabbinduktionsanestesi.

Liksom för andra neuromuskulärt blockerande medel har restkurarisering rapporterats för Rocuronium hameln. För att förhindra komplikationer till restkurarisering rekommenderas att extubering genomförs först sedan patienten återhämtat sig tillräckligt från neuromuskulär blockad. Geriatriska patienter (65 år eller äldre) kan ha en ökad risk för kvarstående neuromuskulär blockad. Andra faktorer som kan orsaka restkurarisering efter extubering i den postoperativa fasen (såsom läkemedelsinteraktioner eller patientens tillstånd) bör också beaktas. Om detta inte görs som en del av rutinmässig klinisk praxis bör användande av reverserande medel (såsom sugammadex eller acetylkolinesterashämmare) övervägas, särskilt i fall där restkurarisering troligare kan inträffa.

Det är nödvändigt att försäkra sig om att patienten andas spontant, djupt och regelbundet innan patienten förflyttas från operationsalen efter anestesi.

Anafylaktiska reaktioner (se ovan) kan uppträda efter tillförsel av neuromuskulärt blockerande medel. Beredskap att behandla sådana reaktioner måste därför alltid finnas. Speciell försiktighet skall iakttas särskilt i fall av tidigare anafylaktiska reaktioner på neuromuskulärt blockerande medel, eftersom allergisk korsreaktivitet till neuromuskulärt blockerande medel har rapporterats.

Doser över 0,9 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt kan öka hjärtfrekvensen. Denna effekt kan motverka bradykardi som orsakas av övriga anestesimedel eller vagal stimulering.

Generellt har förlängd paralytisk och/eller svaghet i skelettmuskulatur noterats efter långtidsanvändning av muskelrelaxerande medel i intensivvårdsavdelningar. För att kunna förebygga eventuell förlängning av neuromuskulär blockad och/eller överdos rekommenderas starkt att neuromuskulär transmission övervakas under hela administreringstiden. Dessutom bör patienterna få tillräcklig smärtlindring och sedering. Försättningsvis bör muskelrelaxerande medel titreras enligt behandlingssvar för den individuella patienten. Detta bör utföras av eller under uppsikt av erfarna läkare med kunskap om dessa läkemedels effekter och vederbörliga neuromuskulära övervakningsmetoder.

Eftersom rokuroniumbromid alltid används tillsammans med övriga läkemedel och på grund av risken för malign hypertermi under anestesi, även i frånvaro av kända utlösande faktorer, skall läkare ha kännedom om de tidiga symptomen, bekräftande diagnos och behandling av malign hypertermi före anestesiart. Djurstudier har påvisat att rokuroniumbromid inte är en utlösande faktor för malign hypertermi. Sällsynta fall av malign hypertermi vid användande av rokuronium har observerats vid undersökning efter marknadsföring; orsakssamband har dock inte kunnat bevisas.

Myopati har rapporterats efter långvarig samtidig tillförsel av icke-depolariserande neuromuskulära blockerare och kortikosteroider. Därför bör perioden, då dessa läkemedel administreras samtidigt begränsas så mycket som möjligt (se avsnitt 4.5).

Rokuronium bör endast administreras efter full återhämtning från den neuromuskulära blockeringen som inducerats av suxameton.

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

Lever- och/eller gallvägssjukdom och njursvikt

Rokuroniumbromid utsöndras i urin och galla. Därför bör det användas med försiktighet för patienter med kliniskt betydelsefull lever- och/eller gallvägssjukdom och/eller njursvikt. I dessa patientgrupper har förlängd verkningsstid observerats med doser på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt.

Förlängd cirkulation

Tillstånd med förlängd cirkulationstid såsom kardiovaskulära sjukdomar, hög ålder eller ödematösa tillstånd som ökar distributionsvolymen kan bidra till att effekten börjar långsammare.

Verkningsvaraktighet kan också förlängas på grund av minskad plasmaclearance.

Neuromuskulär sjukdom

Som andra neuromuskulärt blockerande substanser skall rokuroniumbromid användas med yttersta försiktighet till patienter med neuromuskulär sjukdom eller efter poliomyelit, eftersom effekten av neuromuskulära blockerare kan vara betydligt förändrad. Omfattningen och riktningen på denna förändring kan variera kraftigt. Hos patienter med myasthenia gravis eller med myastent (Eaton-Lambert) syndrom kan små doser av rokuroniumbromid ha kraftig effekt och dosen av rokuroniumbromid bör titreras enligt behandlingssvar.

Hypotermi

Under operationer som utförs under hypotermi-tillstånd ökar den neuromuskulärt blockerande effekten av rokuroniumbromid och verkningsstiden förlängs.

Kraftig övervikt

Som andra neuromuskulärt blockerande substanser kan rokuroniumbromid förlänga verkningsstiden och ge en förlängd återhämtning hos kraftigt överviktiga patienter om administrerad dos beräknats utifrån den faktiska kroppsvikten.

Brännskador

Det är känt att patienter med brännskador kan utveckla resistens mot icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande medel. Därför rekommenderas att dosen titreras enligt behandlingssvaret.

Tillstånd som kan öka effekten av rokuroniumbromid

Hypokalemi (t.ex. efter kraftiga kräkningar, diarré eller behandling med diuretika), hypermagnesemi, hypokalcemi (efter stora blodtransfusioner), hypoproteinemi, dehydrering, acidosis, hyperkapni och kakexi.

Svåra elektrolytstörningar, förändringar av blodets pH eller dehydrering bör därför korrigeras om möjligt.

Pediatrik population

Samma varningar och försiktighetsåtgärder ska beaktas som för vuxna.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande läkemedel har visat sig påverka omfattningen och/eller varaktigheten av effekten av icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande substanser:

Förstärkt effekt:

- halogenerade inhalationsanestetika förstärker neuromuskulärt blockerande effekten av rokuroniumbromid. Effekten visar sig enbart vid underhållsdosering (se avsnitt 4.2). Reversering av blockaden med acetylkolinesterashämmare kan också hämmas.
- höga doser av: tiopental, metohexital, ketamin, fentanyl, gammahydroxybutyrat, etomidat och propofol
- övriga icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande substanser.
- tidigare administrering av suxameton (se avsnitt 4.4).
- långvarig samtidig tillförsel av kortikosteroider och rokuronium inom intensivvården kan resultera i förlängd varaktighet av neuromuskulär blockad eller myopati (se avsnitt 4.4. och 4.8).

Övriga läkemedel:

- antibiotika: aminoglykosider, linkosamider (t.ex. linkomycin och klindamycin), polypeptidantibiotika, acylaminopenicillinantibiotika, tetracykliner, höga doser metronidazol.
- diuretika, tiamin, MAO-hämmare, kinidin och dess isomer kinin, protamin, adrenerga blockerande medel, magnesiumsalter, kalciumkanalblockerare, litiumsalter och lokala anestetika (intravenöst lidokain, epiduralt bupivakain) samt akut administrering av fenytoin eller betablockerare.

Minskad effekt:

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

Varierande effekt:

Administrering av övriga icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande läkemedel som ges samtidigt med rokuroniumbromid kan försvaga eller förstärka den neuromuskulära blockaden beroende på i vilken ordning de administreras och vilket neuromuskulärt blockerande medel som används. Suxameton som ges efter tillförsel av rokuroniumbromid kan förstärka eller försvaga den neuromuskulärt blockerande effekten av rokuroniumbromid.

Effekten av rokuronium på andra läkemedel:

Användning i kombination med lidokain kan resultera i snabbare tillslagstid för lidokain. Restkurarisering har rapporterats efter postoperativ tillförsel av följande läkemedel: aminoglykosid-, linkosamid-, polypeptid- och acylaminopenicillinantibiotika, kinidin, kinin och magnesiumsalter (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population:

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Kejsarsnitt

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rokuroniumbromid har påtagliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Användning av potentiellt farliga maskiner samt bilkörning under de första 24 timmarna efter fullständig återhämtning från den neuromuskulära blockaden som rokuroniumbromid framkallat rekommenderas inte.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är smärta/reaktion vid injektionsstället, förändring i vitala funktioner och förlängd neuromuskulär blockad. Den vanligaste rapporterade allvarliga biverkningen, efter

marknadsföring, är "anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner" och tillhörande symtom. Se även förklaringarna i nedanstående tabell.

MedDRA- organklass	Biverkning ¹		
	Mindre vanliga/sällsynta ² (<1/100, >1/10 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<i>Immunsystemet</i>		Överkänslighet Anafylaktisk reaktion Anafylaktoid reaktion Anafylaktisk chock Anafylaktoid chock	
Centrala och perifera nervsystemet		Slapp förlamning	
Hjärtat	Takykardi		Kounis syndrom
Ögon			Mydriasis ³ Fixerade Pupiller ³
Blodkärl	Hypotoni	Cirkulationskollaps och chock Rodnad	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Bronkospasm	Apné Andningssvikt
Hud och subkutan vävnad		Angioödem Urtikaria Utslag Erytematöst utslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelsvaghet ⁴ Steroid myopati ⁴	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Läkemedlet har ingen effekt Läkemedlets effekt/terapeutiskt gensvar minskat Läkemedlets effekt/terapeutiskt gensvar ökat Smärta vid injektionsstället Reaktion vid injektionsstället		
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Förlängd neuromuskulär blockad Försenad återhämtning efter anestesi	Luftvägskomplikationer av anestesi	

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

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

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

[4] efter långvarig användning på intensivvårdsavdelning

Ytterligare information om biverkningar:

Anafylaktisk reaktion

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

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

Lokal reaktion vid injektionsstället

Vid snabbinduktionsanestesi har smärta vid injektionsstället rapporterats, detta framförallt då patienten ännu inte helt förlorat medvetandet och i synnerhet då propofol använts som induktionsmedel. I kliniska studier angav 16 % av patienterna som genomgick snabbinduktionsanestesi med propofol smärta vid injektionsstället. Motsvarande siffra för patienter som genomgick snabbinduktionsanestesi med fentanyl och tiopental var mindre än 0,5 %.

Ökad histaminnivå

Eftersom neuromuskulärt blockerande substanser är kända för att kunna inducera histaminfrisättning både lokalt och systemiskt, bör risken för utveckling av klåda och erytematösa reaktioner på injektionsstället och/eller generaliserade histaminliknande (anafylaktoida) reaktioner såsom bronkospasm och kardiovaskulära förändringar t.ex. hypotoni och takykardi alltid beaktas när dessa läkemedel ges.

Hudutslag, exantem, urtikaria, bronkospasm och hypotoni har mycket sällan rapporterats hos patienter som getts rokuroniumbromid.

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

Myopati

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

Förlängd neuromuskulär blockad

Den vanligaste biverkningen av icke-depolariserande blockerande substanser som grupp är förlängning av läkemedlets farmakologiska effekt utöver den tidsperiod som är nödvändig. Denna kan variera från svaghet i skelettmuskler till djup och förlängd skelettmuskelparalys som leder till andningsinsufficiens eller apné.

Pediatrik population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

4.9 Överdoser

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

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

I djurstudier förekom kraftig depression av den kardiovaskulära funktionen som ytterst ledde till hjärtkollaps inte förrän en kumulativ dos på 750 x ED₉₀ (135 mg per kg kroppsvikt) administrerades.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: muskelavslappande medel, perifert verkande, övriga kvartära ammoniumföreningar.

ATC-kod: M03AC09

Farmakodynamisk effekt

Rokuroniumbromid är en medellångverkande icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande substans, med snabbt tillslag och med alla karakteristiska farmakologiska egenskaper som denna klass av läkemedel (kurareliknande) har. Det verkar genom en konkurrerande effekt på de kolinerga nikotinreceptorerna på motorändplattan. Effekten motverkas av acetylkolinesterashämmare som neostigmin, edrofonium och pyridostigmin.

ED₉₀ (dos som krävs för att ge 90-procentig försvagning av kontraktionskraften i tummen vid stimulering av ulnarnerven) under kombinationsanestesi är ungefär 0,3 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt. Effektiv dos₉₅ hos spädbarn är lägre än hos vuxna och barn (0,25, 0,35 respektive 0,40 mg/kg).

Rutinpraxis

Adekvata intuberingsförhållanden uppnås hos nästan alla patienter inom 60 sekunder efter intravenös administrering av en dos på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt (2x ED₉₀ under kombinationsanestesi). Hos 80 % av dessa patienter klassas intuberingsförhållandena som utmärkta. Generell muskelavslappning tillräcklig för alla slags ingrepp får inom 2 minuter. Klinisk varaktighet (tiden för spontan återhämtning av muskelkontraktionsamplituden till 25 % av kontrollamplituden) med denna dos är 30 - 40 minuter. Total varaktighet (tid för spontan återhämtning av muskelkontraktionsamplituden till 90 % av kontrollamplituden) är 50 minuter. I medeltal är tiden för spontan återhämtning av kontraktionskraften från 25 % till 75 % (återhämtnings-index) efter en bolusdos på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt 14 minuter.

Med lägre doser på 0,3 - 0,45 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt (1-1½ x 2 x ED₉₀) inträder effekten långsammare och varar kortare tid (13 - 26 minuter). Vid höga doser på 2 mg/kg är klinisk varaktighet 110 minuter. Vid administrering av 0,45 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt uppnås tillräckligt goda intuberingsförhållanden efter 90 sekunder.

Akutintubation

Under snabbinduktionsanestesi med propofol eller fentanyl/tiopentalanestesi erhålls goda intuberingsförhållanden inom 60 sekunder hos 93 % respektive 96 % av patienterna efter en dos på 1,0 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt. Av dessa klassas 70 % som utmärkta. Klinisk varaktighet med denna dos närmar sig 1 timme efter vilket den neuromuskulära blockaden säkert kan brytas. Efter administrering av en dos på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt, uppnås tillräckliga intuberingsförhållanden inom 60 sekunder hos 81 % respektive 75 % av patienterna vid en snabbinduktion med propofol eller fentanyl/tiopental.

Högre doser än 1,0 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt förbättrar inte avsevärt intuberingsförhållandena; varaktigheten av effekten förlängs däremot.

Högre doser än 4 x ED₉₀ har inte undersökts.

Intensivvård

Användning av rokuroniumbromid på intensivvårdsavdelningar har undersökts i två öppna studier. Totalt 95 vuxna patienter behandlades med en initialdos på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt och därefter med kontinuerlig infusion av 0,2-0,5 mg/kg/h under den första administreringstimmen så snart som kontraktionskraften återhämtat sig till 10 % eller när 1 till 2 responser visas vid TOF-stimulering. Dosen titrerades individuellt. Under följande timmar minskades doserna enligt regelbunden kontroll av TOF-stimulering. Administreringsperioder upp till 7 dagar har undersökts.

Tillräcklig neuromuskulär blockerings effekt uppnåddes, men en stor variation i infusionshastighet mellan olika patienter och en förlängd återhämtning av neuromuskulär blockad observerades.

Tiden till återhämtning av train-of-four (TOF)-ratio till värdet 0,7 är inte signifikant korrelerad med total längd av rokuroniuminfusion. Om en fortlöpande infusion har varat 20 timmar eller längre är mediantiden som behövs för återgång av T₂-responsen för TOF-stimulering och TOF-ratio till värdet 0,7 mellan 0,8-12,5 timmar hos patienter som inte har ett flertal organskador, och mellan 1,2-25,5 timmar hos patienter med multipla organskador.

Pediatrik population

Den genomsnittliga tillslagstiden hos spädbarn, småbarn och barn vid en intubationsdos på 0,6 mg/kg är något kortare än hos vuxna. Jämförelser mellan olika pediatrika åldersgrupper visade att den genomsnittliga tillslagstiden hos nyfödda och ungdomar (1 min) är något längre än hos spädbarn, småbarn och barn (0,4, 0,6 resp. 0,8 min). Durationen för relaxationen och tiden till återhämtande tenderar att vara kortare hos barn jämfört med spädbarn och vuxna. Jämförelser mellan olika pediatrika åldersgrupper visade att den genomsnittliga tiden till återkomst av T₃ var förlängd hos nyfödda och spädbarn (56,7 resp. 60,7 min) jämfört med småbarn, barn och ungdomar (45,3, 37,6 resp. 42,9 min).

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

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

* Dos rokuronium administrerad inom 5 sekunder.

** Beräknad från slutet av administreringen av rokuroniumintubationsdosen

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

Effekten av underhållsdoser på 0,15 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt kan vara något längre under enfluran- och isoflurananestesi till geriatriska patienter och patienter med lever eller njursjukdom (ca 20 minuter) än till patienter som inte har funktionssvikt i utsöndringsorgan under intravenös anestesi (ca 13 minuter). Ingen kumulerad effekt (progressivt ökad varaktighet av effekten) med upprepad underhållsdosering på rekommenderad nivå har observerats.

Hjärt-kärlikirurgi

Hos patienter som skall genomgå hjärt-kärlikirurgi är den vanligaste kardiovaskulära påverkan under början av den maximala blockaden efter 0,6 - 0,9 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt en lätt och kliniskt obetydlig ökning av hjärtfrekvensen upp till 9 % och en ökning av medelartärtrycket upp till 16 % av kontrollvärdet.

Reverserande medel

Administrering av acetylkolinesterashämmare såsom neostigmin, pyridostigmin eller edrofonium motverkar effekten av rokuroniumbromid.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution och eliminering

Efter intravenös administrering av en enkel bolusdos rokuroniumbromid fördelas plasmans koncentrations-tidskurva på tre exponentiella faser. Eliminationshalveringstiden (konfidensintervall 95 %) hos friska vuxna är i genomsnitt 73 (66 - 80) minuter, (den skenbara) distributionsvolymen vid steady state är 203 (193 - 214) ml/kg och plasmaclearance är 3,7 (3,5 - 3,9) ml/kg/min.

Plasmaclearance hos geriatriska patienter och hos patienter med njursvikt är något lägre jämfört med yngre patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med leversjukdomar förlängs den genomsnittliga halveringstiden med ca 30 minuter och genomsnittlig plasmaclearance minskar med 1 ml/kg/min. (Se även avsnitt 4.2).

Vid administrering som kontinuerlig infusion för att underlätta mekanisk ventilering under 20 timmar eller mer ökar den genomsnittliga eliminationshalveringstiden och den genomsnittliga (skenbara) distributionsvolymen vid steady state. Stor variation mellan patienter har observerats i kontrollerade kliniska studier beroende på arten och omfattningen av (den multipla) organskadan och patientens individuella egenskaper. Hos patienter med multipel organsvikt observerades en genomsnittlig (\pm standardavvikelse) eliminationshalveringstid på 21,5 (\pm 3,3) timmar, en (skenbar) distributionsvolym vid steady state på 1,5 (\pm 0,8) l/kg och plasmaclearance på 2,1 (\pm 0,8) ml/kg/min.

Rokuroniumbromid utsöndras i urin och galla. Närmare 40 % utsöndras i urin under loppet av 12 - 24 timmar. Efter en injektion av radioaktivt märkt rokuroniumbromid utsöndras i genomsnitt 47 % i urinen och 43 % i avföringen efter 9 dagar. Cirka 50 % utsöndras som oförändrad rokuroniumbromid.

Metabolism

Inga metaboliter kan spåras i plasma.

Pediatrisk population

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

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

PK-parametrar	Åldersintervall patienter				
	Fullgångna nyfödda (0–27 dagar)	Spädbarn (28 dagar–2 månader)	Småbarn (3–23 månader)	Barn (2–11 år)	Ungdomar (11–17 år)
CL (l/kg/h)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
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)

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Inga karcinogenicitetsstudier har genomförts med rokuroniumbromid.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor

Ättiksyra, koncentrerad (för justering av pH)

Natriumklorid

Natriumacetat trihydrat

6.2 Inkompatibiliteter

Fysikalisk inkompatibilitet är dokumenterad för rokuroniumbromid när det blandas med lösningar som innehåller följande aktiva substanser: amfotericin, amoxicillin, azatioprin, cefazolin, dexametason, diazepam, enoximon, erytromycin, famotidin, furosemid, hydrokortisonnatriumsuccinat, kloxacillin, insulin, intralipid metohexital, metylprednisolon, prednisolonnatriumsuccinat, tiopental, trimetoprim och vankomycin.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oppnad injektionsflaska/ampull: 3 år

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

Efter utspädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av 5,0 mg/ml och 0,1 mg/ml lösning (utspädd med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) och glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning) har visats i 24 timmar vid rumstemperatur och vid exponering för dagsljus i glas, PE och PVC. Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C -8°C).

Förvaring utanför kylskåp:

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

Förvaringstiden får inte överskrida hållbarhetstiden.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

Förpackningsstorlekar:

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

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

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

Förpackning om 5 och 10 ampuller som var och en innehåller 10 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Oanvänt innehåll kasseras.

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klara lösningar fria från partiklar ska användas.

Rocuronium hameln har visat sig vara kompatibelt med: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) och glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning.

Om rocuroniumbromid administreras via samma infusions slang med övriga läkemedel är det viktigt att infusions slangen spolas ordentligt (t.ex. med natriumkloridlösning för infusionsvätska 9 mg/ml (0,9 %)) mellan administrering av rocuroniumbromid och övriga läkemedel för vilka inkompatibilitet med rocuroniumbromid har påvisats eller för vilka kompatibilitet med rocuroniumbromid inte har fastställts.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1

31787 Hameln
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23578

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 04.05.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 01.11.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05.12.2023