

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rocuronium B. Braun 10 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Yksi 5 ml:n ampulli sisältää 50 mg rocuroniumbromidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön tai vaalean ruskehtavankeltainen liuos.

Liuoksen pH: 3,8–4,2

Osmolaliteetti: 270–310 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rocuroniumbromidi on tarkoitettu käytettäväksi yleisanestesian liitännäishoitona aikuisille ja pediatrisille potilaille (täysiaikaisista vastasyntyneistä nuoriin; 0–< 18-vuotiaat) helpottamaan trakean intubaatiota rutiininomaisen induktion aikana ja tuottamaan luurankolihasien relaksaatio leikkauksen aikana.

Rocuroniumbromidi on tarkoitettu käytettäväksi aikuisille myös helpottamaan trakean intubaatiota nopean induktion aikana ja liitännäishoitona tehohoitoyksikössä helpottamaan intubaatiota ja mekaanista ventilaatiota lyhytaikaisessa käytössä.

Katso myös kohdat 4.2 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Muiden hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden tavoin rocuroniumbromidiannos on määriteltävä 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. Hermo-lihasliitoksen asianmukaisen seurantamenetelmän käyttöä suositellaan hermo-lihassalpauksesta toipumisen seuraamiseksi.

Kirurgiset toimenpiteet

Inhalaatioanesteetit voimistavat rocuroniumbromidin 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 kestäviissä) leikkauksissa, joissa käytetään inhalaatioanesteetteja.

Aikuiset

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

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Trakean intubaatio:

Rutiinianestesiassa intubaation 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 intuboinnista 90 sekunnin kuluttua rokuroniumbromidin annosta.

Ylläpitoannostus:

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

Ylläpitoannoksia suositellaan annettavaksi vasta, kun nykäysvaste on palautunut 25 %:iin kontrollitasosta eli train of four -stimulaatioissa näkyä 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 näkyä 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 anestesian menetelmän 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-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden aiheuttaman hermosto-lihassalpausten kumoutuminen saattaa estyä tai olla riittämätön, jos potilas saa magnesiumsuoloja raskaustoksikoosin hoitoon, koska magnesiumsuolat edistävät hermosto-lihassalpausta. Näiden potilaiden rokuroniumannosta on siksi pienennettävä ja titrattava nykäysvasteen mukaisesti.

Pediatriset potilaat

Vastasyntyneille (0–27 päivän ikäisille), imeväisille (28 päivän–2 kuukauden ikäisille), pikkulapsille (3–23 kuukauden ikäisille), lapsille (2–11-vuotiaille) ja nuorille (12–17-vuotiaille) suositeltu intubaatioannos rutiiniluonteisessa anestesiassa sekä ylläpitoannos ovat samat kuin vastaavat aikuisten annokset.

Intubaation käytettävän kerta-annoksen vaikutuksen kesto on kuitenkin pitempi vastasyntyneillä ja imeväisillä kuin lapsilla (2–11-vuotiaille) (ks. kohta 5.1).

Lapsipotilaille annettavassa jatkuvassa infuusiosta infuusionopeus on 2–11-vuotiaita lapsia lukuun ottamatta sama kuin aikuisilla. Lapsilla (2–11-vuotiaille) infuusion nopeuttaminen saattaa olla tarpeen.

Infuusio suositellaan sen vuoksi aloittamaan lapsille samalla nopeudella kuin aikuisille, minkä jälkeen nopeutta sovitetaan siten, että nykäysvaste pysyy vähintään 10 % :ssa kontrollitasosta, tai niin, että train of four -stimulaatioissa toimenpiteen aikana näkyy 1–2 vastetta.

Rokuroniumbromidin käytöstä nopeaan anestesian induktioon pediatriisille potilaille on olemassa vähän kokemusta. Siksi rokuroniumbromidin käyttöä trakean intubaatio-olosuhteiden helpottamiseksi anestesian nopeassa induktiossa pediatriisille potilaille ei suositella.

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

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

Käyttö tehohoitoyksikössä

Trakean intubaatio

Trakean intubaatioissa käytetään samoja annoksia kuin edellä kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä.

Antotapa

Laskimoon

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

4.3 Vasta-aiheet

Rokuroniumbromidin käyttö on vasta-aiheista, jos potilas on yliherkkä rokuroniumille tai bromidi-ionille 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 spontaanin hengitys on palautunut riittävästi. Muiden hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden tavoin on tärkeää ennakoita intubaatiovaikeudet, etenkin kun valmistetta käytetään osana anestesian nopeaa induktiotekniikkaa.

Muiden hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden tavoin myös Rocuronium B. Braun injektio-/infuusionesteen käytön yhteydessä on raportoitu jäännöskurarisaatiota. Jäännöskurarisaatiosta aiheutuvien komplikaatioiden välttämiseksi potilas suositellaan ekstubaamaan vasta, kun potilas on palautunut riittävästi hermo-lihasliitosta salpaavasta vaikutuksesta. Muut tekijät, jotka voivat aiheuttaa jäännöskurarisaation leikkauksen jälkeisen ekstubaation jälkeen (kuten lääkkeiden yhteisvaikutus tai

potilaan tila) on myös otettava huomioon. Jos vastavaikuttajan käyttö ei kuulu normaaliin kliiniseen toimintatapaan, vastavaikuttajan (kuten sugammadeksin tai asetyyliholiiniesteraasin estäjän) käyttöä on syytä harkita erityisesti silloin, kun jäännöskurarisaaation esiintyminen on todennäköistä. 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.

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

Jos potilas on intuboitu suksametonilla, ei rokuroniumia saa antaa potilaalle ennen kuin potilas on kliinisesti toipunut suksametonilla 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 tiloissa, joissa verenkiertoaika pitkittynyt, kuten sydän- ja verisuonisairaus, potilas on iäkäs sekä turvotuksen suurentaessa jakaantumistilavuutta. Myös 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.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti 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:

Muiden lääkkeiden vaikutus rokuroniumbromidiin

Tehoa lisäävät:

- halogenoidut höyrystyvät anesteetit voimistavat rokuroniumbromidin hermo-lihassalpausta. Tämä vaikutus tulee esiin vain ylläpitoannosten yhteydessä (ks. kohta 4.2). Salpauksen kumoaminen asetyylikoliiniesteraasineistäjillä saattaa myös olla estynyt.
- suurina annoksina: tiopentaali, metohexitaali, ketamiini, fentanyl, gammahydroksibutyraatti, etomidati ja propofoli
- suksametonin avulla tehdyn intubaation jälkeen (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, asyyliminopenisilliinantibiootit, tetrasykliinit, suuret metronidatsoliannokset.
- diureetit, kinidiini ja sen isomeeri kiniini, protamiini, adrenergistä reseptoria salpaavat lääkeaineet, magnesiumsuolat, kalsiumkanavan salpaajat ja litiumsuolat ja paikallisanesteetit (laskimoon annettava lidokaiini, epiduraalisesti annettava bupivakaiini) ja fenytoiini tai beetasalpaajien akuutti annostelu.

Kurarisaation uusiutumista (rekurarisaatio) on raportoitu leikkauksen jälkeen annettujen aminoglykosidi-, linkosamidi-, polypeptidi- ja asyyliminopenisilliinantibioottien, kinidiinin, kiniinin ja magnesiumsuolojen yhteydessä (ks. kohta 4.4.).

Tehoa heikentävät:

- neostigmiini, edrofini, pyridostigmiini, aminopyridiinijohdokset

- aiempi krooninen fenytoiinin tai karbamatsepiinin käyttö
- proteaasin estäjät

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 suksametonin saattaa aiheuttaa rokuroniumbromidin hermo-lihasliitosta salpaavan vaikutuksen voimistumisen tai heikentymisen.

Rokuroniumin vaikutus muihin lääkkeisiin:

Käyttö yhdistelmänä lidokaiinin kanssa saattaa johtaa lidokaiinin vaikutuksen nopeampaan alkamiseen. (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Muodollisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Edellä mainitut aikuisilla havaitut yhteisvaikutukset sekä kohdassa 4.4 mainitut varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet on huomioitava myös pediatria potilaita hoidettaessa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja rokuroniumbromidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Rokuroniumbromidia tulee antaa raskaana oleville naisille vain, jos se on ehdottoman välttämätöntä ja hyödyt ovat hoitavan lääkärin mielestä riskejä suuremmat.

Keisarileikkaus

Rokuroniumbromidia voidaan käyttää keisarileikkauksessa osana nopeaa induktiotekniikkaa edellyttäen, ettei intubaatiovaikeuksia ole odotettavissa ja että anesteettia annetaan riittävä annos tai suksametonilla helpotetun intubaation jälkeen. Rokuroniumbromidin käyttö keisarileikkauksessa on osoitettu turvalliseksi annoksina 0,6 mg painokiloa kohden (mg/kg) ei vaikuta Apgar-pisteisiin, sikiön lihastonukseen eikä kardiorespiratoriseen adaptaatioon.

Napanuorasta otetun verinäytteen perusteella on ilmeistä, että rokuroniumbromidia siirtyy istukan läpi vain vähän eikä se aiheuta vastasyntyneelle havaittavia klinisiä haittavaikutuksia.

Huom 1: annoksia 1,0 mg/kg on tutkittu anestesian nopeassa induktiossa, mutta ei keisarileikkauspotilailla.

Huom 2: hermo-lihassalpaajilla aiheutetun hermo-lihassalpauksen kumoutuminen voi estyä tai olla epätydyttävä potilailla, jotka saavat magnesiumsuoloja raskausmyrkytykseen, koska magnesiumsuolat voimistava hermo-lihassalpausta. Siksi rokuroniumbromidiannosta on näillä potilailla pienennettävä ja sovitettava nykäysvasteen mukaan.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö rokuroniumbromidi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Muut tähän lääkeryhmään kuuluvat lääkevalmisteet erittyvät vähäisessä määrin rintamaitoon ja aiheuttavat imetettävälle lapselle vain vähäistä resorptiota. Eläinkokeet ovat osoittaneet rokuroniumbromidin erittyvän vain merkityksettömissä määrin rintamaitoon. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko rokuroniumbromidihoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Rokuroniumbromidin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Rokuroniumbromidilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Mahdollisesti vaarallisten koneiden käyttöä ja ajamista ei suositella ensimmäisten 24 tunnin aikana rokuroniumbromidilla aikaansaadun hermo-lihassalpauksen täydellisen häviämisen jälkeen. Koska rokuroniumbromidia käytetään liitännäishoitona yleisanestesiassa, tavanomaiset varotoimet avohoitopotilailla yleisanestesian jälkeen on otettava huomioon.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on jaettu seuraaviin luokkiin esiintymistiheyden mukaan:

Melko harvinainen/harvinainen	($> 1/10\ 000$, $< 1/100$,)
Hyvin harvinainen	($< 1/10\ 000$)
Tuntematon	(koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

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

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

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat pistoskohdan kipu ja/tai paikalliset reaktiot, elintoimintojen muutokset ja hermo-lihassalpauksen pitkittyminen. Valmisteen markkinoilletulon jälkeen yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat olleet anafylaktiset ja anafylaktoidiset reaktiot sekä niihin liittyvät oireet. Katso myös tarkempi selvitys alla.

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen:

- yliherkkyys
- anafylaktinen reaktio*
- anafylaktoidiset reaktiot*
- anafylaktinen sokki
- anafylaktoidinen sokki

Hermosto

Melko harvinainen/harvinainen:

- velttohalvaus

Sydän

Melko harvinainen/harvinainen:

- takykardia

Tuntematon:

- Kounisin oireyhtymä

Verisuonisto

Melko harvinainen/harvinainen:

- hypotensio

Hyvin harvinainen

- verenkiertokollapsi ja sokki
- punoitus

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen:

- bronkospasmi

Tuntematon:

- apnea
- hengityslama

Iho ja ihonalainen kudus

Hyvin harvinainen:

- ihottuma, erytematoottinen ihottuma
- angioneuroottinen edeema
- nokkosihottuma
- kutina
- eksanteema

Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin harvinainen:

- luustolihasen heikkous (tehohoitoyksikössä pitkäkestoisen käytön jälkeen)
- steroidimyopatia (tehohoitoyksikössä pitkäkestoisen käytön jälkeen) (ks. kohta 4.4)

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin harvinainen:

- kasvojen turvotus

Hyvin harvinainen/harvinainen

- lääkkeen vaikutuksen puuttuminen
- lääkkeen vaikutuksen/hoitovasteen heikkeneminen
- lääkkeen vaikutuksen/hoitovasteen voimistuminen
- injektiokohdan kipu ja/tai paikalliset reaktiot*

Tutkimukset

Hyvin harvinainen:

- histamiinipitoisuuden suureneminen*

Vammat ja myrkytykset

Hyvin harvinainen

- anestesiaan liittyvät hengitysteiden komplikaatiot

Melko harvinainen/harvinainen:

- hermo-lihassalpauksen pitkittyminen*
- anestesiasta toipumisen viivästyminen

Pediatriset potilaat

Meta-analyysi 11:sta rokuroniumbromidilla (enintään 1 mg/kg) suoritetusta kliinisestä tutkimuksesta pediatrisilla potilailla (n = 704) osoitti takykardian esiintymistiheyden haittavaikutuksena olevan 1,4 %.

***Tietoja valituista haittavaikutuksista**

Anafylaksia

Hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden, mukaan lukien rokuroniumbromidi, on raportoitu aiheuttavan vaikeita anafylaktisia/anafylaktoieja reaktioita, vaikka ne ovatkin hyvin harvinaisia. Anafylaktisia/anafylaktoideja reaktioita ovat: bronkospasmi, sydämen ja verenkierron muutokset (esim. matala verenpaine, takykardia, verenkiertokollapsi – sokki) sekä ihossa esiintyvät muutokset (esim. angioedeema, urtikaria). Nämä reaktiot ovat joissakin tapauksissa johtaneet kuolemaan. Koska tällaiset reaktiot saattavat 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 fentanyylillä ja tiopentaalilla.

Histamiinipitoisuuden suureneminen

Koska hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden tiedetään voivan aiheuttaa histamiinin vapautumista sekä paikallisesti injektio kohdassa että systeemisesti, näitä lääkkeitä annettaessa tulisi aina ottaa huomioon mahdolliset kutina- ja punoitusreaktiot pistoskohdassa ja/tai histamiinin vapautumisesta aiheutuvat yleistyneet (anafylaktoidiset) reaktiot (ks. myös edellä kohta Anafylaksia).

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

Hermo-lihassalpaajien käytön yhteydessä on raportoitu myopatia tapauksia, kun niitä on käytetty yhdessä kortikosteroidien kanssa tehohoitoyksikössä (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia 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

Oireet

Pääasiallinen yliannostuksen oire on pitkittynyt hermo-lihassalpaus.

Eläinkokeissa verenkiertojärjestelmän toiminnan vaikea-asteinen heikkeneminen, joka lopulta johti sydänkollapsiin, ilmeni vasta, kun kumulatiivinen annos oli 750 x ED₉₀ (135 mg/kg rokuroniumbromidia).

Hoito

Yliannostuksen ja hermo-lihassalpauksen pitkittymisen yhteydessä potilaan ventilaation tukemista ja sedaatiota on jatkettava. Näissä tapauksissa hermo-lihassalpaus voidaan kumota kahdella tavalla: (1) Sugammadeksiä voidaan käyttää aikuisille potilaille salpauksen välittömään kumoamiseen sekä syvän salpauksen välittömään kumoamiseen. Sugammadeksin suositeltu annos riippuu kumottavan hermo-lihassalpauksen voimakkuudesta. (2) Asetyylikoliiniesteraasin estäjää (esim. neostigmiiniä, edrofanina, pyridostigmiiniä) tai sugammadeksiä 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.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lihasrelaksantit, perifeerisesti vaikuttavat lihasrelaksantit, muut kvaternaariset ammoniumyhdisteet.

ATC-koodi: M03AC09

Farmakodynaamiset vaikutukset

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.

ED₉₀ (annos, joka heikentää peukalon nykäysvastetta 90 % kyynärhermon stimulaatiossa) on yhdistelmäänestesiassa keskimäärin 0,3 mg painokiloa kohden (mg/kg).

Kliininen teho ja turvallisuus

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). Kun annettu rokuroniumbromidiannos on 0,45 mg painokiloa kohden (mg/kg), hyväksyttävät intubaatio-olosuhteet saavutetaan 90 sekunnin kuluttua.

Intubaatio hätätilanteessa

Propofoli- tai fentanylili-/tiopentaalianestesian nopean induktion aikana saavutetaan riittävän hyvät intubaatio-olosuhteet 60 sekunnin kuluessa 93 %:lla propofolia saaneista ja 96 %:lla fentanyliliä/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 fentanylili-/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 0,2–0,5mg/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 intubaatioannoksella 0,6 mg/kg on imeväisillä, pikkulapsilla ja 2–11-vuotiailla lapsilla hieman lyhyempi kuin aikuisilla. Vertailu pediatrien ikäryhmien välillä osoitti, että keskimääräinen vaikutuksen alkamiseen kuluva aika vastasyntyneillä ja nuorilla (1 min) on hieman pitempi kuin imeväisillä (0,4 min), pikkulapsilla (0,6 min) ja 2–11-vuotiailla lapsilla (0,8 min).

Relaksaation kesto ja toipumisaika on yleensä lyhyempi 2–11-vuotiailla lapsilla kuin imeväisillä ja aikuisilla. Vertailu pediatrien ikäryhmien välillä osoitti, että keskimääräinen aika T3:n uudelleen ilmaantumiseen oli pidentynyt vastasyntyneillä ja imeväisillä (56,7 ja vastaavasti 60,7 min) verrattuna pikkulapsiin, 2–11-vuotiaisiin lapsiin ja nuoriin (45,3 min, 37,6 min ja vastaavasti 42,9 min).

Keskimääräinen vaikutuksen alkamiseen kuluva aika ja kliininen kesto intubaatioon käytettävän rokuroniumbromidi 0,6 mg/kg –aloitusannoksen jälkeen sevofluraani/typpioksiduuli- ja isofluraani/typpioksiduuli-(ylläpito-)anestesian aikana PP-ryhmä (pediatriset potilaat)*

	Täydelliseen salpaukseen kuluva aika ** (min)	T3: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 kuukautta) n = 11	0,44 (0,19) n = 10	60,71 (16,52) n = 11
Pikkulapset (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

* Rokuronium-annos annosteltuna 5 sekunnissa.

** Laskettuna rokuronium-intubaatioannoksen annon päättymisestä.

Erityisryhmät

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

Asetyylikoliiniesteraasin estäjän, esim. neostigmiinin, pyridostigmiinin tai edrofonin, anto kumooa 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.

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.

Pediatriset potilaat

Imeväisten (3–12 kuukauden ikäisten) näennäinen jakaantumistilavuus on suurempi vanhempiin lapsiin (1–8-vuotiaisiin) ja aikuisiin verrattuna. Iältään 3–8-vuotiailla lapsilla puhdistuma on nopeampaa ja eliminaation puoliintumisaika on noin 20 minuuttia lyhyempi kuin aikuisilla ja alle 3-vuotiailla lapsilla. Rokuroniumbromidin farmakokinetiikkaa arvioitiin 0–17-vuotiailla pediatrisilla potilailla (n = 146) kahdesta sevofluraani/typpioksiduuli-(induktio-) ja isofluraani/typpioksiduuli-(ylläpito-)anestesian aikana suoritetusta kliinisestä tutkimuksesta kerätyn farmakokineettisen aineiston avulla. Kaikkien farmakokineettisten parametrien todettiin olevan lineaarisessa suhteessa kehon painoon, mistä oli osoituksena puhdistuman samanlaisuus (l/kg/h). Jakautumistilavuus (l/kg) ja eliminaation puoliintumisaika (h) lyhenevät iän (ikävuosien) myötä. Seuraavassa on yhteenveto farmakokineettisistä parametreista tyypillisillä pediatrisilla potilailla kussakin ikäryhmässä:

Rokuroniumbromidin arvioidut farmakokineettiset parametrit tyypillisillä pediatriisilla potilailla sevofluraani/typpioksiduuli(induktio-) ja isofluraani/typpioksiduuli(ylläpito-)anestesian aikana

Farmakokineettiset parametrit	Potilaiden ikävaihtelu				
	Täysiaikaiset vastasyntyneet (0–27 päivää)	Imeväiset (28 päivää – 2 kuukautta)	Pikkulapset (3–23 kuukautta)	Lapset (2–11 vuotta)	Nuoret (12–17 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)
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 ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Rokuroniumbromidilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glukonolaktoni
Natriumasetaatitrihydraatti
Natriumsitraatidihydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Rokuroniumbromidi on todettu fysikaalisesti yhteensopimattomaksi, jos sitä lisätään seuraavia vaikuttavia aineita sisältäviin luoksiin: amfoterisiini, amoksisilliini, atsatiopriini, kefatsoliini, kloksasilliini, deksametasoni, diatsepaami, enoksimoni, erytromysiini, famotidiini, furosemiidi, hydrokortisoninatriumsuksinaatti, insuliini, intralipidi, metoheksitaali, metyyliiprednisoloni, 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 ampulli: 18 kuukautta

Avaamisen jälkeen: Valmiste on käytettävä heti ampullin avaamisen jälkeen.

Laimentamisen jälkeen:

5,0 mg/ml ja 0,1 mg/ml liuoksen (laimennettu 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridilla ja 5-prosenttisella (50 mg/ml) glukoosiliuoksella) on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tuntia huoneenlämmössä huonevalaistukselle altistuneena lasi-, PE- ja PVC-antolaitteessa. Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä tavallisesti saisi ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmistetta ole laimennettu valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Väritön polyetyleeniampulli (LDPE), sisältö 5 ml

Pakkauskoot:

Pakkauksessa 20 ampullia, joissa kussakin 5 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Mahdollisesti käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia, saa käyttää.

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

LDPE-ampullit on erityisesti suunniteltu sopimaan Luer lock- ja Luer fit -ruiskuihin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen

Saksa

Postiosoite:
34209 Melsungen
Saksa

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

23580

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.10.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.1.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.3.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rocuronium B. Braun 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

En ampull med 5 ml innehåller 50 mg rocuroniumbromid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös till ljusbrun lösning.

Lösningens pH: 3,8-4,2

Osmolalitet: 270-310 mOsm/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 samt som tilläggsmedicinering på intensivvårdsavdelningar för att underlätta intubering och mekanisk ventilation för korttidsbehandling.

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.

Kirurgiska ingrepp

Inhalationsanestesimedel förstärker effekten av den neuromuskulära blockaden av rocuroniumbromid. Förstärkningen blir kliniskt relevant under anestesi när en viss vävnadskoncentration av de flyktiga

ämnen uppnås. Följaktligen bör ändringar i doseringen av rokuroniumbromid vid inhalationsanestesi göras genom administrering av mindre underhållsdoser med längre intervall eller genom långsammare infusionshastighet vid långvariga ingrepp (längre än 1 timme).

Vuxna

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.

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.

Pediatrisk population:

Till nyfödda (0–27 dagar), spädbarn (28 dagar till ≤ 2 månader), småbarn (3-23 månader), barn (2-11 år) och ungdomar (12 till ≤ 17 år) är den rekommenderade intubationsdosen under rutinanestesi och underhållsdosen densamma som för vuxna.

Verkningstiden för en enkel intubationsdos är dock längre hos nyfödda och spädbarn än hos barn (se avsnitt 5.1).

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

Följaktligen rekommenderas samma initiala infusionshastighet till barn 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.

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

Äldre patienter och patienter med lever- och/eller gallvägssjukdom och/eller njursvikt:
Standardintubationsdosen för geriatrika 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 verkningsstid kan förväntas. Det kan dock inträffa att adekvata intuberingsförhållanden inte uppnås förrän 90 sekunder efter administrering av rokuroniumbromid. Oavsett använd anestesimetod 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).

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 minska genom att beakta ideal kroppsvikt.

Intensivvårdsåtgärder

Trakealintubation

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

Administreringssätt

Intravenös användning

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 rokuronium 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 B. Braun. För att förhindra komplikationer till restkurarisering rekommenderas att extubering genomförs först sedan patienten återhämtat sig tillräckligt från neuromuskulär blockad. Andra faktorer som kan orsaka restkurarisering efter extubering i den postoperativa fasen (såsom läkemedelsinteraktioner eller patientens tillstånd) bör också beaktas. Om reverserande medel inte hör

till rutinmässig klinisk praxis bör användning av sugammadex, acetylkolinesterashämmare eller något annat reverserande medel övervägas, särskilt i de fall där restkurarisering mer sannolikt kan inträffa.

Det är nödvändigt att försäkra sig om att patienten andas spontant, djupt och regelbundet innan patienten förflyttas från operationssalen 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 iaktas 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. Fortsättningsvis 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.

Myopati har regelbundet 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).

Om suxameton används för intubation bör man avvakta administrering av rokuronium tills patienten kliniskt har återhämtat sig 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. Verkningsstiden kan även 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 verkningstiden 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.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) 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:

Effekten av andra läkemedel på rokuroniumbromid:

Förstärkt effekt:

- halogenerade inhalationsanestetika förstärker den neuromuskulärt blockerande effekten av rokuroniumbromid. Effekten visar sig enbart vid underhållsdosering (se även avsnitt 4.2). Reversering av blockaden med acetylkolinesterashämmare kan också hämmas.
- höga doser av: tiopental, metohexital, ketamin, fentanyl, gammahydroxybutyrat, etomidat och propofol
- efter intubering med 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, kinidin och dess isomer kinin, protamin, adrenerga blockerande medel, magnesiumsalter, kalciumkanalblockerare, litiumsalter och lokala anestetika (lidokain intravenöst, bupivakain epiduralt) och akut administrering av fenytoin eller betareceptorblockerande medel.

Rekurrans har rapporterats efter postoperativ administrering med:

aminoglykosid-, linkosamid-, polypeptid- och acylamino-penicillin-antibiotika, kinidin, kinin och magnesiumsalter (se avsnitt 4.4).

Minskad effekt:

- neostigmin, edrofonium, pyridostigmin, aminopyridinderivat
- tidigare långvarig administrering av fenytoin eller karbamazepin
- proteashämmare

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.

Pediatrik population

Inga formella interaktionsstudier har utförts. De interaktioner som nämns ovan för vuxna under Varningar och försiktighet (se avsnitt 4.4.) ska beaktas även för pediatrika patienter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns endast begränsade data från användning av rokuroniumbromid till gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Rokuroniumbromid ska endast ges till gravida kvinnor då det är strikt nödvändigt och om behandlande läkare bedömer att nyttan är större än riskerna.

Kejsarsnitt

Hos patienter som genomgår kejsarsnitt kan rokuroniumbromid användas som en del av en snabbinduktionsteknik, under förutsättning att inga intubationssvårigheter förväntas och att en tillräcklig dos anestetikum har getts eller efter intubation med suxameton.

Användning av rokuroniumbromid under kejsarsnitt med doser på 0,6 mg per kg kroppsvikt har visats vara säkert. Det påverkar inte Apgar-poäng, fostrets muskeltonus eller den kardiorespiratoriska adaptationen.

På basis av blodprov från navelsträngen framgår att endast en begränsad mängd rokuroniumbromid passerar placentan, vilket inte leder till observation av kliniska biverkningar hos nyfödda spädbarn.

Obs 1: doser på 1,0 mg per kg har undersökts under snabbinduktion av anestesi, men inte hos patienter som genomgår kejsarsnitt.

Obs 2: Reversering av neuromuskulär blockad som inducerats av neuromuskulärt blockerande medel kan hindras eller vara otillräcklig hos patienter som får magnesiumsalter mot graviditetsförgiftning eftersom magnesiumsalter ökar neuromuskulär blockad. Hos dessa patienter ska därför dosen av rokuroniumbromid minskas och titreras efter muskelryckningsvar.

Amning

Det är okänt om rokuroniumbromid/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Övriga läkemedel av denna klass passerar endast i liten mängd över i modersmjolk och visar lågt upptag hos barnet som ammas. Djurstudier har visat att obetydliga nivåer av rokuroniumbromid utsöndras i bröstmjolk.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med rokuroniumbromid efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data avseende rokuroniumbromids effekt på fertiliteten.

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. Eftersom rokuroniumbromid används som ett komplement till generell anestesi bör sedvanliga försiktighetsåtgärder efter generell anestesi vidtas för rörliga patienter.

4.8 Biverkningar

Frekvensen för biverkningarna klassificeras i följande kategorier:

Mindre vanliga/sällsynta	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/100$)
Mycket sällsynta	(< 1/10 000)
Ingen känd frekvens	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

Frekvensen är uppskattningar härledda från rapporter från klinisk användning och data från litteraturen. Data från klinisk användning ger inte några exakta uppgifter om förekomst. Av denna anledning rapporteras frekvensen endast i två olika kategorier istället för fem.

De vanligaste biverkningarna är smärta/reaktion vid injektionsstället, förändring i vitala funktioner och förlängd neuromuskulär blockad. De mest frekvent rapporterade allvarliga biverkningarna vid klinisk användning är anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner och där tillhörande symtom. Se också nedanstående förklaring.

Immunsystemet

Mycket sällsynta:

- överkänslighet
- anafylaktisk reaktion*
- anafylaktoid reaktion
- anafylaktisk shock
- anafylaktoid shock

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket sällsynta:

- slapp paralys

Hjärtat

Mindre vanliga/sällsynta:

- takykardi

Ingen känd frekvens:

- Kounis syndrom

Blodkärl

Mindre vanliga/sällsynta:

- hypotoni

Mycket sällsynta

- cirkulatorisk kollaps och chock
- värmevallningar

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta:

- bronkospasm

Ingen känd frekvens:

- apné

- respiratorisk svikt

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta:

- hudutslag, erytematöst hudutslag
- angioneurotisk ödem
- urtikaria
- klåda
- exantem

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mycket sällsynta:

- svaghet i skelettmuskler (efter längre tids användning i intensivvården)
- steroid myopati (efter längre tids användning i intensivvården) (se avsnitt 4.4)

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket sällsynta:

-
- ansiktsödem

Mindre vanliga/sällsynta:

- Utebliven effekt
- minskad effekt/minskat behandlingssvar
- ökad effekt/ökat behandlingssvar
- smärta vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället*

Undersökningar

Mycket sällsynta:

- ökad histaminnivå*

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Mycket sällsynta:

- luftvägskomplikationer efter narkos

Mindre vanliga/sällsynta:

- förlängd neuromuskulär blockad*
- fördröjd återhämtning efter narkos

Pediatrik population

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

Ytterligare information om särskilda biverkningar

Anafylaktisk reaktion

Allvarliga anafylaktiska reaktioner på neuromuskulärt blockerande medel, inklusive rokuroniumbromid, har rapporterats i mycket sällsynta fall. Tecken och symtom vid anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner är t ex bronkospasm, kardiovaskulära förändringar (t ex hypotension, takykardi, cirkulatorisk kollaps – chock) och hudförändringar (t ex angioödem, urtikaria). Dessa reaktioner har i vissa fall varit fatala. På grund av den möjliga allvarlighetsgraden av dessa reaktioner bör man alltid förutsätta att de kan inträffa och vidta nödvändiga försiktighetsåtgärder.

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 vid injektionsstället och systemiskt, bör risken för utveckling av klåda och erytematösa reaktioner på injektionsstället och/eller generaliserade histaminliknande (anafylaktoida) reaktioner (se också under anafylaktiska reaktioner) alltid beaktas när dessa läkemedel ges.

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.

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.

Myopati

Myopati har rapporterats vid användning av olika neuromuskulärt blockerande substanser på intensivvårdsavdelning i kombination med kortikosteroider (se avsnitt 4.4).

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

Symtom

Huvudsakligt symtom vid överdosering är förlängd neuromuskulär blockad.

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.

Behandling

Vid eventuell överdosering och förlängd neuromuskulär blockad skall man fortsätta ventilera patienten och sederingen fortsätta. I en sådan situation finns två alternativ för att reversera blockaden: (1) Hos vuxna kan sugammadex användas för reversering av kraftig och djup neuromuskulär blockad. Dosen av sugammadex beror på graden av den neuromuskulära blockaden. (2) En acetylkolinesterashämmare (t ex neostigmin, edrofonium, pyridostigmin) eller sugammadex i tillräcklig dos kan användas när spontanandning återkommer. Om administrering av en acetylkolinesterashämmare inte häver den

neuromuskulära effekten av rokuroniumbromid, måste ventileringen fortsätta tills den spontana andningen är återställd. Upprepade doser av acetylkolinesterashämmare kan vara farliga.

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. 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.

Klinisk effekt och säkerhet

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 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 blockeringseffekt 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. Jämförelse mellan 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 respektive 0,8 minuter).

Avslappningens varaktighet och tiden till återhämtning tenderar att vara kortare hos barn jämfört med spädbarn och vuxna. Jämförelse mellan pediatrika åldersgrupper visade att genomsnittlig tid till återkomst av T₃ var förlängd hos nyfödda och spädbarn (56,7 respektive 60,7 minuter) jämfört med småbarn, barn och ungdomar (45,3, 37,6 respektive 42,9 minuter).

Genomsnittlig (SD) tillslagstid och klinisk duration efter 0,6 mg/kg rokuronium som initial intubationsdos under anestesi med sevofluran/lustgas och isofluran/lustgas (underhåll) (pediatriska patienter) PP-grupp*

	Tid till maximal 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

* Rokuroniumdos administrerad inom 5 sekunder.

** Beräknad från slutet av administreringen av rokuroniumintubationsdosen.

Särskilda populationer

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-kärnkirurgi

Hos patienter som skall genomgå hjärt-kärnkirurgi 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.

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

Den skenbara distributionsvolymen hos spädbarn (3-12 månader) är högre än hos äldre barn (1-8 år) och vuxna. Hos 3-8 år gamla barn är clearance högre och eliminationshalveringstiden ungefär 20 minuter kortare jämfört med vuxna och barn under 3 år.

Farmakokinetiken för rokuroniumbromid hos pediatrika patienter (n=146) i åldern 0 till 17 år utvärderades med hjälp av en populationsanalys av de poolade farmakokinetiska dataseten från två kliniska prövningar under sevofluran (induktionsanestesi) och isofluran/lustgas (underhållsanestesi). Alla farmakokinetiska parametrar visades vara linjärt proportionella mot kroppsvikten, illustrerat genom en liknande clearance (1/kg/tim). Distributionsvolymen (1/kg) och halveringstiden (tim) minskade med ålder (år). De farmakokinetiska parametrarna för typiska pediatrika patienter inom varje åldersgrupp sammanfattas nedan:

Beräknade PK-parametrar för rokuroniumbromid hos typiska pediatrika patienter under sevofluran och lustgas (induktionsanestesi) och isofluran/lustgas (underhållsanestesi)

PK-parametrar	Patienternas åldersintervall				
	Fullgångna nyfödda spädbarn (0-27 dagar)	Spädbarn (28 dagar till 2 månader)	Småbarn (3-23 månader)	Barn (2-11 år)	Ungdomar (12-17 år)

CL (l/kg/tim)	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)
$t_{1/2\beta}$ (tim)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

Geriatriska patienter och hos patienter med njursvikt

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).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Inga karcinogenicitetsstudier har genomförts med rokuroniumbromid.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glukonolakton
Natriumacetattrihydrat
Natriumcitratdihydrat
Vatten för injektionsvätskor

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 ampull: 18 månader

Efter första öppnandet: Produkten skall användas omedelbart efter att ampullen öppnats.

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 och ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte spädningen ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglös polyetenampull (LDPE), innehållande 5 ml

Förpackningsstorlekar:

Förpackning om 20 ampuller som var och en innehåller 5 ml.

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.

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

Om rokuroniumbromid 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 rokuroniumbromid och övriga läkemedel för vilka inkompatibilitet med rokuroniumbromid har påvisats eller för vilka kompatibilitet med rokuroniumbromid inte har fastställts.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

LDPE-ampullerna är särskilt utformade för att passa Luer lock och sprutor med Luer-fattning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Tyskland

Postadress:
34209 Melsungen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23580

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 31.10.2008

Datum för den senaste förnyelsen: 26.1.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.3.2020