

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rocuronium Fresenius Kabi 10 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 50 mg rokuroniumbromidia.

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg rokuroniumbromidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 0,72 mmol (tai 16,7 mg) natriumia.

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 1,44 mmol (tai 33,4 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön tai vaalean ruskehtavankeltainen liuos.

Liuoksen pH: 2,8–3,2

Osmolariteetti: 270–330 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rocuronium Fresenius Kabi on tarkoitettu aikuisille ja lapsipotilaille (täysiaikaisista vastasyntyneistä nuoriin (0–17-vuotiaisiin) yleisanestesian liitännäishoitoon helpottamaan trakean intubaatiota rutiininomaisen induktion aikana ja tuottamaan luurankolihasien relaksaation leikkauksen aikana.

Rocuronium Fresenius Kabi on tarkoitettu myös käytettäväksi lyhytaikaisesti aikuisille helpottamaan trakean intubaatiota nopean induktion aikana ja liitännäishoitona tehohoitoyksikössä (esim. helpottamaan intubaatiota).

4.2 Annostus ja antotapa

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

Muiden hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden tavoin rokuroniumbromidiannos 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.

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 (ks. kohta 4.5).

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

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 intubointia 90 sekunnin kuluttua rokuroniumbromidin annosta.

Suuremmat annokset

Jos jonkin yksittäisen potilaan kohdalla on syytä valita suurempi annos, kliinisissä tutkimuksissa ei ole todettu viitteitä siitä, että aloitusannoksen 2 mg/kg rokuroniumbromidia käyttöön liittyisi yleisemmin tai vaikea-asteisempia sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvia haittavaikutuksia. Näiden suurten rokuroniumbromidiannosten käyttö nopeuttaa vaikutuksen alkamista ja pidentää vaikutuksen kestoa (ks. kohta 5.1).

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 sovittava 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 potilaittain 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.

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

Ks. lisätietoja myös kohdasta 4.6.

Pediatriset potilaat:

Vastasyntyneille (0–27 päivän ikäiset), imeväisikäisille (iältään 28 päivää – 2 kuukautta), pikkulapsille (3 kuukautta – 23 kuukautta), lapsille (2–11-vuotiaat) ja nuorille (12–17-vuotiaat) suositeltava intubaatioannos rutiiniluonteisessa anestesiassa sekä ylläpitoannos ovat samat kuin vastaavat aikuisten annokset. Yhden intubaatiokerta-annoksen vaikutus kestää kuitenkin pitempään vastasyntyneillä ja imeväisillä verrattuna vanhempiin lapsiin (ks. kohta 5.1).

Lapsipotilaille annettavassa jatkuvassa infuusiossa infuusionopeus on 2–11-vuotiaita lapsia lukuun ottamatta sama kuin aikuisilla. Lapsilla (2–11-vuotiailla) infuusion nopeuttaminen saattaa olla tarpeen. Näin ollen infuusio suositellaan aloittamaan lapsille (2–11-vuotiaille) samalla nopeudella kuin aikuisille, minkä 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. Jatkuva infuusio) (ks. myös kohta 4.4).

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 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).

Tämä lääkevalmiste on yhtä käyttökertaa varten.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Sugammadeksin käyttöä tulee harkita, jos intubaatiovaikeudet johtavat kliiniseen tarpeeseen korjata rokuronin aiheuttama hermo-lihassalpaus.

Muiden hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden tavoin myös rokuroniumbromidin käytön yhteydessä on raportoitu hermo-lihasliitoksen jäännössalpausta. Hermo-lihasliitoksen jäännössalpauksesta aiheutuvien komplikaatioiden välttämiseksi potilas suositellaan ekstuboimaan vasta, kun potilas on palautunut riittävästi hermo-lihasliitosta salpaavasta vaikutuksesta. Iäkkäillä potilailla (65-vuotiaat tai vanhemmat) hermo-lihasliitoksen jäännössalpauksen riski voi olla suurempi. Muut tekijät, jotka voivat aiheuttaa jäännöskurarisaation leikkauksen jälkeisen ekstubaation jälkeen (kuten lääkkeiden yhteisvaikutus tai potilaan tila) on myös otettava huomioon. Jos vastavaikuttajan (esim. sugammadeksin tai asetyylikoliiniesteraasin estäjän) käyttö ei kuulu normaaliin kliiniseen toimintatapaan, sen käyttöä on syytä harkita erityisesti silloin, kun jäännöskurarisaation esiintyminen on todennäköistä.

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

Hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden välillä on raportoitu yleisesti ristireaktioita. Sen vuoksi yliherkkyys muille hermo-lihasliitosta salpaaville lääkeaineille pitää sulkea pois ennen Rocuronium Fresenius Kabin antamista, jos mahdollista. Rocuronium Fresenius Kabia voi antaa tällaiselle alttiille potilaille vain, jos se on aivan välttämätöntä. Jos potilaalle ilmaantuu yliherkkyysreaktio yleisanestesian aikana, häneltä on testattava sen jälkeen yliherkkyys muille hermo-lihasliitoksen salpaajille.

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

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

Ennen anestesian aloittamista lääkäreiden on oltava tietoisia malignin hypertermian ensioireista, sen vahvistavasta diagnoosista ja hoidosta vaikka tunnettuja laukaisevia tekijöitä ei olisikaan, koska rocuroniumbromidia käytetään aina yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, ja koska anestesiaan liittyy malignin hypertermian riski. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu, että rocuroniumbromidi olisi malignin hypertermian laukaiseva tekijä. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen rocuroniumbromidilla on havaittu harvoja maligni hypertermia -tapauksia. Syy-yhteyttä ei ole kuitenkaan osoitettu.

Tehohoitoyksikössä tapahtuneen muiden ei-depolarisoivien hermo-lihasliitosta salpaavien aineiden ja kortikosteroidihoidon pitkäkestoisen samanaikaisen käytön jälkeen on raportoitu säännönmukaisesti myopatiaa. Jos potilas saa sekä hermo-lihasliitosta salpaavia lääkeaineita että kortikosteroideja, hermo-lihasliitosta salpaavan lääkeaineen käyttöaika on rajoitettava mahdollisimman lyhyeksi.

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

Seuraavat sairaudet saattavat vaikuttaa rocuroniumbromidin farmakokineetiikkaan ja/tai farmakodynamiikkaan:

Maksa- ja/tai sappitiesairaus ja munuaisten vajaatoiminta

Koska rocuroniumbromidi erittyy virtsaan ja sappinesteeseen, sitä tulisi käyttää varoen, jos potilaalla on kliinisesti merkitsevä maksa- ja/tai sappitiesairaus ja/tai munuaisten vajaatoiminta. Vaikutusajan on havaittu pitenevän tällä potilasryhmällä, kun rocuroniumbromidiannos on 0,6 mg rocuroniumbromidia 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. Vaikutusaika saattaa pidentyä myös plasman alentuneen puhdistuman seurauksena.

Hermo-lihasliitoksen sairaus

Muiden hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden tavoin rocuroniumbromidia 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.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,3 mg natriumia millilitrassa. Tämä vastaa 0,17 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle .

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 lääkevalmisteiden vaikutus rokuroniumbromidiin

Tehoa lisäävät

- halogenoidut höyrystyvät anesteetit voimistavat rokuroniumbromidin hermo-lihasliitosta salpaavaa vaikutusta. Vaikutus tulee esiin vain ylläpitoannoksella (ks. kohta 4.2). Salpauksen kumoaminen asetyylkoliiniesteraasin estäjällä voi myös estyä.
- intubaatioon annettu suksametonium (ks. kohta 4.4)
- suurina annoksina: tiopentaali, metohexitaali, ketamiini, fentanyl, gammahydroksibutyraatti, etomidaatti ja propofoli
- muut ei-depolarisoivat hermo-lihasliitosta salpaavat lääkeaineet
- aiempi suksametoniumin käyttö (ks. kohta 4.4)
- kortikosteroidien ja rokuroniumbromidin 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, tiamiini, MAO:n estäjät, kinidiini ja sen isomeeri kiniini, protamiini, adrenergistä reseptoria salpaavat lääkeaineet, magnesiumsuolat, kalsiumkanavan salpaajat, litiumsuolat, paikallisanesteetit (laskimoon annettava lidokaiini, epiduraalisesti annettava bupivakaiini) ja fenytoiinin tai beetasalpaajien akuuttikäyttö.

Seuraavien lääkeaineiden leikkauksen jälkeisen käytön yhteydessä on raportoitu rekurarisaatiota: aminoglykosidi-, linkosamidi-, polypeptidi- ja asyyliaminopenisilliiniantibiootit, kinidiini, kiniini ja magnesiumsuolat (ks. kohta 4.4).

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-lihassalpausten 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.

Rokuroniumbromidin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Rokuroniumbromidin käyttö yhdistelmänä lidokaiinin kanssa saattaa johtaa lidokaiinin vaikutuksen nopeampaan alkamiseen.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Edellä mainitut yhteisvaikutukset aikuisilla sekä varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet (ks. kohta 4.4) tulee ottaa huomioon myös lapsipotilailla.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Altistuksesta rokuroniumbromidille raskausaikana ei ole olemassa kliinistä tietoa. Eläintutkimukset eivät ole osoittaneet suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion-/sikiönkehitykseen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa rokuroniumbromidia raskauden aikana.

Keisarileikkaus

Jos potilaalle tehdään keisarileikkaus, rokuroniumbromidia voidaan käyttää osana nopeaa anestesian induktiota, edellyttäen ettei intubaatiovaikeuksia odoteta esiintyvän ja että potilaalle on annettu riittävä anestesia-aineannos tai intubaation helpottamiseen on annettu suksametoniumia. Rokuroniumbromidin annoksina 0,6 mg/kg on osoitettu olevan synnyttäjälle turvallinen keisarileikkauksen yhteydessä. Rokuroniumbromidi 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 kliinisiä haittavaikutuksia.

Huom 1: annoksia 1,0 mg/kg on tutkittu anestesian nopeassa induktiossa, mutta ei keisarileikkauspotilailla. Tämän vuoksi tälle potilasryhmälle suositellaan vain annosta 0,6 mg/kg.

Huom 2: hermo-lihasliitosta salpaavilla lääkevalmisteilla aikaansaadun hermo-lihasliitoksen salpausten kumoutuminen saattaa estyä tai olla riittämätön, jos potilas saa magnesiumsuoloja raskaustoksikoosin hoitoon, sillä magnesiumsuolat tehostavat hermo-lihasliitoksen salpausta. Tämän potilasryhmän rokuroniumbromidiannosta on siksi pienennettävä ja titrattava nykäysvasteen mukaisesti.

Imetys

Rokuroniumbromidin erittymisestä äidinmaitoon ihmisillä ei ole tietoa. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on rintamaidossa todettu merkityksettömiä määriä rokuroniumbromidia.

Rokuroniumbromidia saa antaa imettävälle naiselle vain, jos hoitava lääkäri arvioi hoidosta koituvat

hyödyt suuremmiksi kuin riskit. Yhden kerta-annoksen jälkeen suositellaan pidättäytymään imettämästä viiden rokuroniumin eliminaation puoliintumisajan verran eli noin 6 tunnin ajan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Koska rokuroniumbromidia käytetään yleisanestesian liitännäishoitona, polikliinisten potilaiden kohdalla on huomioitava tavanomaiset varotoimet yleisanestesian jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin esiintyviä haittavaikutuksia ovat injektiokohdan kipu ja reaktiot, vitaalitoimintojen muutokset ja hermo-lihassalpauksen pitkittyminen. Markkinoille tulon jälkeen yleisimmin raportoituja vakavia haittavaikutuksia ovat anafylaktiset ja anafylaktoidiset reaktiot ja näihin liittyvät oireet. Ks. myös selitykset seuraavassa taulukossa:

MedDRA-elinjärjestelmä	Preferred term -termi ¹		
	Melko harvinainen/harvinainen ² (< 1/100, > 1/10 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys Anafylaktinen reaktio Anafylaktoidinen reaktio Anafylaktinen sokki Anafylaktoidinen sokki	
Hermosto		Velttohalvaus	
Silmät			Mydriaasi ³ Valoäyökkä mustuainen ³
Sydän	Takykardia		Kounisin oireyhtymä
Verisuonisto	Hypotensio	Verenkiertokollapsi ja sokki Lehahdusoireet	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Bronkospasmi	Apnea Hengityslama
Iho ja ihonalainen kudος		Angioedeema Nokkosihottuma Ihottuma Erytematoottinen ihottuma Kutina Eksanteema	
Luusto, lihakset ja		Luustolihasien heikkous ⁴	

¹ Esiintyvyydet on arvioitu valmisteen markkinoille tulon jälkeisen haittavaikutusraportoinnin ja yleisten kirjallisuustietojen perusteella.

² Markkinoille tulon jälkeisestä haittavaikutusseurannasta ei saada tarkkoja ilmaantuvuuslukuja. Tämän vuoksi raporttien esiintyvyydet jaettiin kahteen eikä viiteen yleisyysluokkaan.

³ Veriaivoesteen mahdollisen läpäisevyyden lisääntymisen tai sen heikentymisen yhteydessä

⁴ Tehohoitoyksikössä pitkäkestoisen käytön jälkeen

MedDRA-elinjärjestelmä	Preferred term -termi ¹		
	Melko harvinainen/harvinainen ² (< 1/100, > 1/10 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon
sidekudos		Steroidimyopia ⁴	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Lääkkeen tehottomuus Lääkkeen tehon/ hoitovasteen heikkeneminen Lääkkeen tehon/hoitovasteen lisääntyminen Injektiokohdan kipu Injektiokohdan reaktio	Kasvojen turvotus	
Vammat ja myrkytykset	Hermo-lihassalpausten pitkittyminen Hidastunut toipuminen anestesiasta	Anestesian hengitystiekomplikaatiot	

Anafylaktinen reaktio

Hermo-lihasliitosta salpaavista lääkeaineista, rokuroniumbromidi mukaan lukien, aiheutuneita vaikeasteisia anafylaktisia reaktioita on raportoitu, mutta ne ovat hyvin harvinaisia.

Anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita ovat: bronkospasmi, kardiovaskulaariset muutokset (esim. hypotensio, takykardia, verenkiertokollapsi-sokki) ja iho-oireet (esim. angioedeema, nokkosihottuma). Tällaiset reaktiot ovat joissakin tapauksissa johtaneet potilaan kuolemaan. Koska tällaiset reaktiot saattavat olla vaikeasteisia, 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 injektiokohdassa että systeemisesti, näitä lääkkeitä annettaessa tulisi aina ottaa huomioon mahdolliset kutina- ja punoitusreaktiot injektiokohdassa ja/tai histamiinin vapautumisesta aiheutuvat yleistyneet (anafylaktoidiset) reaktiot (ks. myös edellä kohta Anafylaktinen reaktio).

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

Hermo-lihassalpausten pitkittyminen

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

Myopatia

Tehohoidossa annettujen hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden ja kortikosteroidien samanaikaisen käytön jälkeen on raportoitu myopatiaa (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

Meta-analyysi 11:sta kliinisestä tutkimuksesta lapsipotilailla (n = 704), jotka käyttivät rokuroniumbromidia enintään 1 mg/kg osoitti, että takykardiaa esiintyi 1,4 %:lla lapsipotilaista.

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
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen ja hermo-lihassalpausten pitkittymisen yhteydessä potilaan ventilaation tukemista ja sedaatiota on jatkettava. Hermo-lihassalpausvaikutus voidaan kumota kahdella tavalla: (1) Aikuisille voidaan antaa sugammadeksiä voimakkaan ja syvän salpauksen kumoamiseen. Annettava sugammadeksiannos riippuu hermo-lihasliitoksen salpauksen syvyydestä. (2) Potilaalle annetaan riittävinä annoksina asetyylikoliiniesteraasin estäjää (esim. neostigmiiniä, edrofoniumia, pyridostigmiiniä) tai sugammadeksiä spontaanin palautumisen alkaessa. Jos rokuroniumbromidin hermo-lihassalpausvaikutus ei kumoudu asetyylikoliiniesteraasin estäjällä, potilaan ventilaatiota on jatkettava, kunnes spontaani hengitys palautuu. Asetyylikoliiniesteraasin estäjän toistuva anto voi olla vaarallinen.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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, edrofonium ja pyridostigmiini, kumoavat tämän vaikutuksen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

ED₉₀ (annos, joka heikentää peukalon nykäysvastetta 90 % kyynärhermon stimulaatiossa) on yhdistelmäänestesiassa keskimäärin 0,3 mg painokiloa kohden (mg/kg). Imeväisikäisten ED₉₅ on pienempi kuin aikuisten ja lasten (imeväisikäisten 0,25 mg/kg, aikuisten 0,35 mg/kg ja lasten 0,40 mg/kg).

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 yhdistelmäanestesiassa) laskimoon. 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 % kontrollinykäsvasteesta on palautunut spontaanisti) tällä annostuksella on 30–40 minuuttia. Vaikutuksen kokonaiskesto (aika siihen, että 90 % kontrollinykäsvasteesta on palautunut) on 50 minuuttia. Nykäsvaste toipuu spontaanisti 25 %:sta 75 %:iin (toipumisindeksi) keskimäärin 14 minuutissa 0,6 mg:n rokuroniumbromidibolusannoksen painokiloa kohden (mg/kg) jälkeen. Pienemmällä, 0,3–0,45 mg:n rokuroniumbromidiannoksilla painoon nähden (mg/kg) (1–1½ x ED₉₀), vaikutus alkaa hitaammin ja kestää lyhyemmän aikaa. Kun annettu rokuroniumbromidiannos on 0,45 mg painokiloa kohden (mg/kg), hyväksyttävät intubaatio-olosuhteet saavutetaan 90 sekunnin kuluttua. Suuremmilla, 2 mg/kg annoksilla, vaikutuksen kliininen kesto on 110 minuuttia.

Nopea intubaatio

Propofoli- tai fentanyyli-/tiopentaalianestesian nopean induktion aikana saavutetaan riittävän hyvät intubaatio-olosuhteet 60 sekunnin kuluessa 93 %:lla propofolia saaneista ja 96 %:lla fentanyyliä/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 fentanyyli-/tiopentaalianestesian nopean induktion aikana.

Tehohoito

Rokuroniumin käyttöä tehohoitoyksikössä tutkittiin kahdessa avoimessa tutkimuksessa. Yhteensä 95 aikuispotilasta hoidettiin aloitusannoksella 0,6 mg rokuroniumbromidia painokiloa kohden, minkä jälkeen annettiin jatkuvana infusiona 0,2–0,5 mg/kg/h rokuroniumbromidia painokiloa kohden ensimmäisen tunnin aikana heti, kun nykäsvaste oli palautunut 10 %:iin tai kun train of four -stimulaatiossa näkyi 1–2 vastetta. Annokset titrattiin yksilöllisesti. Seuraavien tuntien aikana annosta pienennettiin ja train of four -stimulaatiota tarkkailtiin säännöllisesti. Rokuroniumia on tutkitusti annettu enintään 7 vuorokauden ajan

Riittävä hermo-lihasliitoksen salpaus saavutettiin, mutta potilaiden välillä todettiin suurta vaihtelua tuntikohtaisissa infusio nopeuksissa ja pitkittyneitä palautumisaikoja hermo-lihasliitoksen salpauksesta.

Aika joka kuluu neljännen ja ensimmäisen nykäsvasteen suhteen (TOF ratio) palautumiseen arvoon 0,7, ei ole merkittävästi riippuvainen rokuroniuminfusion kokonaiskestosta. Jos jatkuva infusio on kestänyt 20 tuntia tai kauemmin, mediaaniaika joka kuluu T₂-nykäsvasteen palaamiseen TOF-stimulaatiolle ja TOF-suhteen palautumiseen arvoon 0,7 vaihteluväli on 0,8–12,5 tuntia potilailla, joilla ei ole monen elimen vaurioita ja 1,2–25,5 tuntia potilailla, joilla on useita elinvaurioita.

Iäkkäät potilaat sekä maksa- ja/tai sappitesairautta ja/tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Rokuroniumbromidin ylläpitoannoksen 0,15 mg painokiloa kohden (mg/kg) vaikutus saattaa kestää jonkin verran pidempään enfluraani- ja isofluraanianestesiassa iäkkäillä potilailla ja maksa- tai munuaissairautta sairastavilla (noin 20 minuuttia) kuin potilailla, joilla ei ole sisäerityselinten vajaatoimintaa (noin 13 minuuttia) (ks. kohta 4.2). Vaikutuksen kumuloitumista (vaikutuksen keston progressiivista pitenemistä) ei havaittu toistuvassa ylläpitoannostelussa suositelluilla annoksilla.

Pediatriset potilaat

Keskimääräinen vaikutuksen alkamiseen kuluva aika intubaatioannoksella 0,6 mg/kg on imeväisillä, pikkulapsilla ja lapsilla jonkin verran lyhyempi kuin aikuisilla. Lapsi-ikäryhmien vertailu osoitti, että keskimääräinen vaikutuksen alkamiseen kuluva aika on vastasyntyneillä ja nuorilla hieman pidempi

(1 min) kuin imeväisillä (0,4 min), pikkulapsilla (0,6 min) ja 2–11-vuotiailla lapsilla (0,8 min). Relaksaation kesto ja toipumiseen kuluva aika on yleensä lyhyempi 2–11-vuotiailla lapsilla verrattuna imeväisiin ja aikuisiin. Pediatrien ikäryhmien vertailussa keskimääräinen aika T3:n uudelleen ilmaantumiseen oli pidentynyt vastasyntyneillä (56,7 min) ja imeväisillä (60,7 min) verrattuna pikkulapsiin (45,4 min), 2–11-vuotiaisiin lapsiin (37,6 min) ja nuoriin (42,9 min).

Keskimääräinen (SD) vaikutuksen alkamiseen kuluva aika ja vaikutuksen kliininen kesto rokuroniumin intubaatioalkuannoksen 0,6 mg/kg jälkeen sevofluraani/typpioksidi ja isofluraani/typpioksidi (ylläpito) anestesian aikana lapsipotilasryhmässä*

	Maksimipainon alkamiseen kuluva aika** (min)	T3:n ilmaantumiseen kuluva aika** (min)
Vastasyntyneet (0–27 päivän ikäiset) n = 10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n = 9
Imeväiset (28 päivän – 2 kuukauden ikäiset) n = 11	0,44 (0,19) n = 10	60,71 (16,52) n = 11
Pikkulapset (3 kuukauden – 23 kuukauden ikäiset) n = 28	0,59 (0,27) n = 28	45,46 (12,94) n = 27
Lapset (2–11-vuotiaat) n = 34	0,84 (0,29) n = 34	37,58 (11,82)
Nuoret (12–17-vuotiaat) n = 31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n = 30

* rokuroniumannos 5 sekunnin aikana

** rokuroniumin intubaatioannoksen annon lopettamisesta

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).

Lihasselaksaation kumoaminen

Rokuronin vaikutusta voidaan antagonisoida joko Sugammadexilla tai asetyylikoliiniesteraasin estäjillä (neostigmiinillä, pyridostigmiinillä tai edrofoniumilla). Sugammadexi voidaan antaa rutiininomaisen kumoamiseen (1-2 post-tetaanisen luvun kohdalla T2:n uudelleen ilmaantumiseen) tai välittömään kumoamiseen (3 minuuttia rokuroniumbromidin annon jälkeen). Asetyylikoliiniesteraasin estäjiä voidaan antaa, kun T2 ilmaantuu uudelleen tai kun kliinisen toipumisen ensimmäiset merkit ilmaantuvat.

5.2 Farmakokineetiikka

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.

Iäkkäiden ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavien 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 (± 3,3) tuntia, (näennäinen) jakaantumistilavuus vakaassa tilassa 1,5 (± 0,8) l/kg ja puhdistuma plasmasta 2,1 (± 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. Noiin 50 % on havaittavissa muuttumattomana rokuroniumbromidina. Plasmassa ei havaita metaboliitteja.

Pediatriset potilaat

Rokuroniumbromidin farmakokineetiikkaa iältään 0–17-vuotiailla lapsipotilailla (n = 146) arvioitiin väestöanalyysin avulla, jonka aineisto oli yhdistetty kahdesta kliinisestä tutkimuksesta, joissa käytettiin sevofluraania (induktio) ja isofluraania/typpioksidia (ylläpito) anestesiassa. Kaikki farmakokineettiset muuttujat olivat lineaarisesti verrannollisia ruumiinpainoon, jota havainnollisti samankaltainen puhdistuma (l/h/kg). Jakautumistilavuus (l/kg) ja eliminaation puoliintumisaika (h) pienenevät iän myötä. Tyypillisen lapsipotilaan farmakokineettiset muuttujat kussakin ikäryhmässä on yhdistetty alla olevaan taulukkoon:

Tyypillisen lapsipotilaan farmakokineettiset muuttujat rokuroniumbromidilla sevofluraani/typpioksidi (induktio) ja isofluraani/typpioksidi (ylläpito) anestesian aikana

Farmakokineettinen muuttuja	Ikäryhmät				
	Täysiaikaiset vastasyntyneet (0–27 päivää)	Imeväiset (28 päivää – 2 kuukautta)	Pikkulapset (3–23 kuukautta)	Lapset (2–11-vuotiaat)	Nuoret (11–17-vuotiaat)
Puhdistuma (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)
Eliminaation puoliintumisaika (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, reproduktiotoksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rokuroniumbromidilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi
Natriumkloridi
Kloorivetyhappo
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

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, 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 injektio pullo: 2 vuotta

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

Laimentamisen jälkeen:

Laimennetun valmisteen kemialliseksi ja fysikaaliseksi käytönaikaiseksi säilyvyydeksi on osoitettu 72 tuntia 30 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käyttöä edeltävät säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmisteen laimentamista ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkevalmisteen säilytys laimennuksen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

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

Pakkaus koot:

Pakkaus sessa 5 tai 10 injektio pulloa, joissa kussakin 5 ml.

Pakkaus sessa 5 tai 10 injektio pulloa, joissa kussakin 10 ml.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämättä jäävä liuos on hävitettävä.

Liuos tulee tarkistaa silmämääräisesti ennen valmisteen käyttöä. Vain kirkkaita ja hiukkasettomia liuoksia tulisi käyttää.

Rocuronium Fresenius Kabi -injektio nesteen on osoitettu olevan yhteensopiva seuraavien liuosten kanssa: 0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridiliuos, 5-prosenttinen (50 mg/ml) glukoosiliuos, 5-prosenttinen (50 mg/ml) glukoosiliuos 0,9-prosenttisessä (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksessa, Ringerin laktaattiliuos ja injektio nesteisiin käytettävä steriili vesi.

Jos Rocuronium Fresenius Kabi annetaan muiden lääkevalmisteiden kanssa saman infuusio letkun kautta, on tärkeää, että infuusio letku huuhdellaan riittävästi (esim. 0,9-prosenttisellä (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.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB, SE-751 74 Uppsala, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

23579

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.10.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.2.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.1.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rocuronium Fresenius Kabi 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Varje injektionsflaska med 5 ml innehåller 50 mg rocuroniumbromid.

Varje injektionsflaska med 10 ml innehåller 100 mg rocuroniumbromid.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 0,72 mmol (eller 16,7 mg) natrium.

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 1,44 mmol (eller 33,4 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, färglös till ljusbrun lösning.

Lösningens pH: 2,8 till 3,2.

Osmolalitet: 270–330 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rocuronium Fresenius Kabi är indicerat hos vuxna och pediatrika patienter (från fullgångna nyfödda till ungdomar (0 till 17 år) som komplement till generell anestesi för att underlätta trakealintubation vid rutininduktion samt för att ge skelettmuskelavslappning under kirurgi.

För vuxna är Rocuronium Fresenius Kabi också indicerat för att underlätta trakealintubation vid snabb induktion och som tilläggsmedicinering (korttidsanvändning) på intensivvårdsavdelningar (för att t.ex. underlätta intubering).

4.2 Dosering och administreringsätt

Rocuroniumbromid ska endast administreras av erfaren personal med erfarenhet av användning av substanser med neuromuskulär blockerings-effekt. Adekvata hjälpmedel och personal för endotrakeal intubation och artificiell ventilering måste finnas tillgängliga för omedelbar användning.

I likhet med vad som gäller för andra substanser med neuromuskulär blockerings-effekt ska dosen av rocuroniumbromid anpassas individuellt. Anestesimetod och förväntad operationstid, sederingsmetod och förväntad varaktighet för mekanisk ventilering, möjlig interaktion med andra läkemedel som administreras samtidigt samt patientens tillstånd ska tas med i bedömningen när dosen bestäms. Neuromuskulär övervakningsteknik rekommenderas för bedömning av neuromuskulär blockad och återhämtning.

Inhalationsanestesimedel förstärker effekten av rocuroniumbromids neuromuskulära blockad.

Förstärkningen blir kliniskt relevant under anestesi när en viss vävnadskoncentration av de flyktiga

ämnen uppnås. Följaktligen ska rokuroniumbromid vid inhalationsanestesi styras genom administrering av mindre underhållsdoser med längre intervall eller genom långsammare infusionshastighet vid långvariga ingrepp (längre än 1 timme), (se avsnitt 4.5).

Till vuxna patienter kan följande doseringsrekommendationer tjäna som riktlinje för trakealintubation och muskelrelaxering vid korta till långvariga kirurgiska ingrepp och vid användning inom intensivvård.

Kirurgiska ingrepp

Trakealintubation

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

Högre doser

Om det hos enskilda patienter finns anledning att välja högre doser har en initialdos på upp till 2 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt rokuroniumbromid inte indikerat någon förhöjd risk för ökad förekomst eller svårare grad av kardiovaskulära biverkningar i kliniska studier. Användning av dessa höga doser av rokuroniumbromid förkortar tillslagstiden och förlänger effekten (se avsnitt 5.1).

Underhållsdos:

Den rekommenderade underhållsdosen är 0,15 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt. Vid långvarig inhalationsanestesi ska dosen reduceras till 0,075–0,1 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt.

Underhållsdos ska ges först när muskelkontraktionsamplituden har återhämtat sig till 25 % av kontrollamplituden, eller när TOF-stimulering ger 2 till 3 svar.

Kontinuerlig infusion

Om rokuroniumbromid administreras som kontinuerlig infusion rekommenderas det att först ge en bolusdos på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt och när den neuromuskulära blockaden börjar avta starta tillförseln av infusionslösningen. Infusionshastigheten ska justeras till att hålla muskelaktiviteten vid 10 % av kontrollamplituden eller så att 1 till 2 svar på TOF-stimulering upprätthålls.

Hos vuxna under intravenös anestesi ligger den infusionshastighet som krävs för att upprätthålla den neuromuskulära blockaden på denna nivå mellan 0,3 och 0,6 mg/kg/h. Under inhalationsanestesi ligger denna infusionshastighet mellan 0,3 och 0,4 mg/kg/h.

Kontinuerlig övervakning av den neuromuskulära blockaden är viktig eftersom lämplig infusionshastighet varierar från patient till patient och med vilken anestesi metod som används.

Gravida patienter:

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

Reversering av den neuromuskulära blockad som induceras av substanser med neuromuskulär blockerings effekt kan hämmas eller vara otillfredsställande hos patienter som får magnesiumsalter mot havandeskapsförgiftning eftersom magnesiumsalter förstärker den neuromuskulära blockaden. Hos dessa patienter ska därför rokuroniumdosen reduceras och titreras efter muskelaktiviteten.

För ytterligare information, se avsnitt 4.6.

Pediatrisk population

Hos nyfödda (0–27 dagar), spädbarn (28 dagar–2 månader), småbarn (3 månader–23 månader), barn (2–11 år) och ungdomar (12–17 år) är den rekommenderade intubationsdosen vid rutinanestesi och underhållsdosen densamma som för vuxna. Verkningsstiden för en enkel intubationsdos är dock längre hos nyfödda och spädbarn än hos äldre barn (se avsnitt 5.1).

Infusionshastigheten är vid kontinuerlig infusion hos pediatrika patienter densamma som för vuxna, med undantag för barn i åldern 2-11 år. Hos barn, i åldern 2-11 år kan en högre infusionshastighet vara nödvändig.

Hos barn (2-11 år) rekommenderas därför samma initiala infusionshastighet som hos vuxna och denna ska sedan justeras för att hålla muskelaktiviteten vid 10 % av kontrollamplituden eller så att 1 till 2 svar på TOF-stimulering upprätthålls under ingreppet.

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

Geriatriska patienter, patienter med lever- och/eller gallsjukdom och/eller njursjukdom

Standardintubationsdosen för geriatriska patienter, patienter med lever och/eller gallvägssjukdom och/eller njursjukdom under rutinanestesi är 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt. Dosen 0,6 mg per kg kroppsvikt ska övervägas vid snabbinduktionsanestesi hos patienter i denna grupp för vilka förlängd verkningstid kan förväntas. Det kan dock inträffa att adekvata intuberingsförhållanden inte etableras förrän 90 sekunder efter administrering av rokuroniumbromid. Oavsett vilken anestesteknik som används är den rekommenderade underhållsdosen för dessa patienter 0,075–0,1 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt, och den rekommenderade infusionshastigheten är 0,3–0,4 mg/kg/h (se Kontinuerlig infusion), (se även avsnitt 4.4).

Överviktiga och kraftigt överviktiga patienter

Vid användning hos överviktiga eller kraftigt överviktiga patienter (definierade som patienter med en kroppsvikt som ligger 30 % eller mer över ideal kroppsvikt) ska dosen reduceras och beräknas efter en uppskattad ideal kroppsvikt.

Användning på intensivvårdsavdelning

Trakealintubation

Vid trakealintubation ska samma doser användas som de som anges ovan för kirurgiska ingrepp.

Administreringssätt

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

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk.

4.3 Kontraindikationer

Rokuroniumbromid är kontraindicerat hos patienter med överkänslighet mot rokuroniumbromid, mot bromidjoner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Eftersom rokuroniumbromid orsakar förlamning av andningsmuskulaturen måste patienter som behandlas med detta läkemedel ventileras tills adekvat spontanandning är återställd. Liksom för andra neuromuskulärt blockerande medel är det viktigt att förutse intubationssvårigheter, speciellt när medlet används som en del av en snabbinduktion.

Vid intubationssvårigheter som leder till ett kliniskt behov av omedelbar reversering av rokuroniuminducerad neuromuskulär blockad, bör användning av sugammadex övervägas.

Liksom för andra neuromuskulärt blockerande medel har residual neuromuskulär blockad rapporterats för rokuroniumbromid. För att förhindra komplikationer till residual neuromuskulär blockad rekommenderas att extubering utförs först sedan patienten har 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 öka risken för restkurarisering efter extubering i den postoperativa fasen (såsom läkemedelsinteraktioner eller patientens tillstånd) ska också beaktas. Om reverserande medel (som t.ex. sugammadex eller acetylkolinesterasinhämmare) inte används rutinemässigt ska detta övervägas, särskilt i de fall där restkurarisering sannolikt kan inträffa.

Det måste säkerställas att patienten andas spontant, djupt och regelbundet innan operationssalen lämnas efter anestesi.

Många fall av korskänslighet mellan neuromuskulärt blockerande substanser har rapporterats. Därför ska man, om möjligt, utesluta överkänslighet mot andra neuromuskulärt blockerande substanser innan administrering av Rocuronium Fresenius Kabi sker. Till känsliga patienter ska Rocuronium Fresenius Kabi endast användas om det är absolut nödvändigt. Patienter som upplever överkänslighet under generell anestesi ska därefter testas för överkänslighet mot andra neuromuskulära blockerare. Högre doser än 0,9 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt kan öka hjärtfrekvensen. Denna effekt kan motverka den bradykardi som orsakas av andra anestesimedel eller vid parasympatisk (vagal) stimulering.

Generellt har långvarig neuromuskulär blockad och/eller muskelsvaghet noterats till följd av långvarig användning av neuromuskulärt blockerande substanser på intensivvårdsavdelningar. För att förebygga eventuell förlängning av neuromuskulär blockad och/eller överdosering rekommenderas bestämt att neuromuskulär transmission övervakas under hela administreringstiden. Dessutom ska patienten erhålla lämplig smärtlindring och sedation. Vidare ska neuromuskulärt blockerande substanser titreras hos varje enskild patient tills effekt inträder. Detta ska göras av eller under överinseende av erfaren anestesilog som har god kännedom om dessa läkemedels effekt och om lämplig neuromuskulär övervakningsteknik.

Eftersom rokuroniumbromid alltid används tillsammans med andra läkemedel och på grund av risken för malign hypertermi under anestesi, även i frånvaro av kända utlösande faktorer, ska läkare ha kännedom om de tidiga symtomen, bekräftande diagnos och behandling av malign hypertermi före anestesistart. Djurstudier har påvisat att rokuroniumbromid inte är en utlösande faktor för malign hypertermi. Sällsynta fall av malign hypertermi har observerats genom övervakning av rokuroniumbromid efter marknadsföring, men kausalsamband har inte bevisats.

Myopati efter långvarig tillförsel av andra icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande medel på intensivvårdsavdelning i kombination med kortikosteroider har rapporterats med jämna mellanrum. För patienter som får både neuromuskulärt blockerande medel och kortikosteroider ska därför tidsperioden för administrering av neuromuskulärt blockerande medel begränsas så mycket som möjligt.

Rokuronium ska endast administreras efter full återhämtning från den neuromuskulära blockad som orsakas av suxametonium.

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

Lever- och/eller gallvägssjukdom och njursjukdom

Rokuroniumbromid utsöndras i urin och galla. Därför ska det användas med försiktighet till patienter med kliniskt signifikant lever- och/eller gallvägssjukdom och/eller njursjukdom. I dessa patientgrupper har förlängd verkningsstid observerats med rokuroniumbromiddoser på 0,6 mg per kg kroppsvikt.

Förlängd cirkulation

Tillstånd med förlängd cirkulation, t.ex. kardiovaskulära sjukdomar, hög ålder eller ödematösa tillstånd som ger en ökad distributionsvolym, kan bidra till ett långsammare tillslag. Verkningsstiden kan också förlängas till följd av minskad plasmaclearance.

Neuromuskulär sjukdom

I likhet med andra neuromuskulärt blockerande substanser ska rokuroniumbromid användas med yttersta försiktighet till patienter med neuromuskulär sjukdom eller efter poliomyelit eftersom svaret på sådana substanser kan vara betydligt förändrat i dessa fall. Förändringens omfattning och riktning kan variera kraftigt. Hos patienter med myastenia gravis eller myastent syndrom (Eaton-Lambert) kan små doser av rokuroniumbromid ge kraftigt effekt och rokuroniumbromid ska titreras efter svaret.

Hypotermi

Vid kirurgi under hypotermi tillstånd ökar den neuromuskulärt blockerande effekten av rokuroniumbromid och durationen förlängs.

Fetma

I likhet med andra neuromuskulärt blockerande substanser kan rokuroniumbromid förlänga durationen och ge en förlängd återhämtning hos obesa patienter om administrerad dos beräknats utifrån den faktiska kroppsvikten.

Brännskador

Patienter med brännskador kan utveckla resistens mot icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande medel. Därför rekommenderas att man titrerar dosen efter behandlingssvaret.

Tillstånd som kan öka effekten av rokuroniumbromid

Hypokalemi (t.ex. efter svåra kräkningar, diarré eller vätskedrivande behandling), hypermagneseemi, hypokalcemi (efter massiva transfusioner), hypoproteinemi, dehydrering, acidosis, hyperkapni och kakexi.

Detta medför att svåra elektrolytstörningar, ändrat blod-pH eller dehydrering om möjligt ska korrigeras före anestesistart.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 3,3 mg natrium per ml, motsvarande 0,17 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Effekter av andra läkemedel på rokuroniumbromid

Förstärkt effekt:

- halogenerade inhalationsanestetika förstärker den neuromuskulära blockaden av rokuroniumbromid. Effekten visar sig först vid underhållsdosering (se avsnitt 4.2). Reversering av blockaden med acetylkolinesterasinhämmare kan också förhindras.
- efter intubering med suxametonium (se avsnitt 4.4)
- höga doser av: tiopental, metohexital, ketamin, fentanyl, gammahydroxybutyrat, etomidat och propofol
- andra icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande substanser
- tidigare administrering av suxametonium (se avsnitt 4.4)
- samtidig behandling med kortikosteroider och rokuroniumbromid under längre tid inom intensivvården kan resultera i förlängd duration av neuromuskulär blockad eller i myopati (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Övriga läkemedel:

- antibiotika: aminoglykosider, linkosamider (t.ex. linkomycin och klindamycin), polypeptidantibiotika, acylamino-penicillin-antibiotika, tetracykliner, höga doser av metronidazol
- diuretika, tiamin, MAO-hämmare, kinidin och dess isomer kinin, protamin, adrenergt blockerande substanser, magnesiumsalter, kalciumkanalblockerare, litiumsalter, lokalbedövningsmedel (lidokain i.v., bupivakain epiduralt) samt akut administrering av fenytoin eller betablockare.

Rekurrans har rapporterats i samband med postoperativ administrering av: aminoglykosider, linkosamider, polypeptider och acylamino-penicillin-antibiotika, kinidin, kinin och magnesiumsalter (se avsnitt 4.4).

Minskad effekt:

- neostigmin, edrofonium, pyridostigmin, aminopyridinderivat
- tidigare kronisk administrering av kortikosteroider, fenytoin eller karbamazepin

- noradrenalin, azatioprin (endast övergående och begränsad effekt), teofyllin, kalciumklorid, kaliumklorid
- proteashämmare (gabexat, ulinastatin).

Varierande effekt:

Administrering av andra icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande substanser i kombination med rokuroniumbromid kan försvaga eller förstärka den neuromuskulärt blockerande effekten beroende på i vilken ordningsföljd medlen ges och vilket neuromuskulärt blockerande medel som används.

Suxametonium som ges efter tillförsel av rokuroniumbromid kan förstärka eller försvaga den neuromuskulärt blockerande effekten av rokuroniumbromid.

Effekten av rokuroniumbromid på andra läkemedel:

Rokuroniumbromid i kombination med lidokain kan resultera i snabbare tillslagstid för lidokain.

Pediatrika patienter

Inga formella interaktionsstudier har utförts. De ovan nämnda interaktionerna för vuxna och deras varningar och försiktighet (se avsnitt 4.4) ska också tas i beaktande för pediatrika patienter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga kliniska data tillgängliga för exponering för rokuroniumbromid under graviditet. Djurstudier tyder inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter vad avser graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Försiktighet ska iaktas vid förskrivning av rokuroniumbromid till gravida kvinnor.

Kejsarsnitt

Rokuroniumbromid kan användas som en del av snabbinduktion för patienter som genomgår kejsarsnitt, under förutsättning att inga intubationssvårigheter förväntas och att en tillräcklig dos anestetika ges, eller efter intubation med hjälp av suxametonium. Rokuroniumbromid som ges i doser på 0,6 mg/kg kroppsvikt har visats säkert vid kejsarsnitt. Rokuroniumbromid påverkar inte Apgar-poängen, fostrets muskeltonus eller den kardiorespiratoriska anpassningen.

Blodprover från navelsträngen visar tydligt endast begränsad överföring av rokuroniumbromid via placenta, vilket inte leder till observation av kliniska oönskade effekter hos nyfödda.

Obs 1: doser på 1,0 mg/kg har undersökts vid snabbinduktionsanestesi, men inte hos kejsarsnittspatienter. Därför rekommenderas endast en dos på 0,6 mg/kg kroppsvikt till denna patientgrupp.

Obs 2: reversering av neuromuskulär blockad inducerad av neuromuskulärt blockerande substanser kan förhindras eller bli otillräcklig hos patienter som fått magnesiumsalter mot havandeskapsförgiftning eftersom magnesiumsalter förstärker den neuromuskulära blockaden. För dessa patienter ska dosen rokuroniumbromid därför reduceras och titreras efter muskelaktiviteten.

Amning

Det är okänt om rokuroniumbromid utsöndras i bröstmjölk hos människa. Djurstudier har påvisat obetydliga nivåer av rokuroniumbromid i bröstmjölk. Rokuroniumbromid ska endast ges till ammande kvinnor om ansvarig läkare bedömer att fördelarna överväger risken. Efter administrering av en enkeldos rokuroniumbromid rekommenderas att avstå från amning under fem halveringstider, det vill säga ungefär 6 timmar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom rokuroniumbromid används tillsammans med generell anestesi ska de normala försiktighetsåtgärderna efter generell anestesi iaktas för polikliniska patienter.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är smärta/reaktion vid injektionsstället, förändring av vitala tecken och förlängd neuromuskulär blockad. De vanligast rapporterade allvarliga biverkningarna under övervakning efter marknadsföring är anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner med tillhörande symtom. Se även förklaringar i nedanstående tabell.

MedDRA organsystemklass	Preferred term ¹		
	Mindre vanliga/sällsynta ² ($< 1/100, > 1/10\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		Överkänslighet Anafylaktisk reaktion Anafylaktoid reaktion Anafylaktisk chock Anafylaktoid chock	
Centrala och perifera nervsystemet		Slapp paralyt	
Hjärtat	Takykardi		Kounis syndrom
Ögon			Mydriasis ³ Fixerade Pupiller ³
Blodkärl	Hypotension	Cirkulatorisk kollaps och chock Rodnad	
Andningsvägar, bröstcorg och mediastinum		Bronkospasm	Apné Andningssvikt
Hud och subkutan vävnad		Angioödem Urtikaria Utslag Erytematöst utslag Klåda Exantem	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelsvaghet ⁴ Steroid myopati ⁴	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Otillräcklig effekt av läkemedlet Minskad effekt /behandlingsvar av läkemedlet Ökad effekt /behandlingsvar av läkemedlet Smärta vid injektionsstället Reaktion vid injektionsstället	Ansiktsödem	
Skador, förgiftningar och behandlings- komplikationer	Förlängd neuromuskulär blockad Fördröjd återhämtning efter anestesi	Komplikationer i luftvägarna av anestesi	

¹ Frekvenserna är uppskattningar från övervakningsrapporter efter marknadsföring och data från litteraturen.

² Övervakningsrapporter efter marknadsföring kan inte ge exakta incidenssiffror. Därför har rapporteringsfrekvensen delats på två i stället för fem kategorier.

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

⁴ Efter långtidsanvändning på intensivvårdsavdelning

Anafylaktisk reaktion

Allvarliga anafylaktiska reaktioner vid användning av neuromuskulärt blockerande medel, inklusive rokuroniumbromid, har rapporterats vid mycket sällsynta tillfällen. Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner är: bronkospasm, kardiovaskulära förändringar (som t.ex. hypotension, takykardi,

cirkulatorisk kollaps – chock) och hudförändringar (t.ex. angioödem, urtikaria). Dessa reaktioner har i en del fall varit dödliga. På grund av risken för sådana svåra reaktioner ska man alltid ta i beaktande att de kan inträffa och därför vidta nödvändiga försiktighetsåtgärder.

Lokala reaktioner vid injektionsstället

Vid snabbinduktionsanestesi har smärta vid injektion rapporterats, särskilt hos patienter som ännu inte har förlorat medvetandet helt och särskilt när propofol används som induktionsmedel. I kliniska studier har smärta vid injektionsstället observerats hos 16 % av de patienter som genomgick snabbinduktionsanestesi med propofol och hos mindre än 0,5 % av de patienter som genomgick snabbinduktionsanestesi med fentanyl och tiopental.

Förhöjda histaminnivåer

Eftersom neuromuskulärt blockerande substanser är kända för att kunna inducera histaminfrisättning både lokalt vid injektionsstället och systemiskt ska risken för utveckling av klåda och erytematösa reaktioner på injektionsstället och/eller generaliserade histaminliknande (anafylaktoida) reaktioner (se även anafylaktisk reaktion ovan) alltid beaktas när dessa läkemedel ges.

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

Förlängd neuromuskulär blockad

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

Myopati

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

Pediatrik population

En meta-analys av 11 kliniska studier på pediatrika patienter (n=704) med rokuroniumbromid (upp till 1 mg/kg) visade att takykardi identifierades som en biverkan 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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid överdosering och förlängd neuromuskulär blockad ska man fortsätta ventilera patienten under sedering. Det finns två alternativ för reversering av neuromuskulär blockad: (1) Hos vuxna kan sugammadex användas för att reversera djup (uttalad) blockad. Dosen sugammadex som ska administreras beror på nivån av neuromuskulär blockad. (2) En acetylkolinesterashämmare (t.ex. neostigmin, edrofonium eller pyridostigmin) eller sugammadex i tillräcklig dos kan användas när spontan återhämtning påbörjats. Om administrering av en acetylkolinesterashämmare inte bryter den neuromuskulära effekten av rokuroniumbromid måste ventileringen fortsätta tills spontanandning är återställd. Upprepade doser av acetylkolinesterashämmare kan vara farliga.

I djurstudier förekom kraftig depression av den kardiovaskulära funktionen som ytterst kunde leda till hjärtkollaps först då en kumulativ dos på $750 \times ED_{90}$ (135 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt) hade administrerats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: muskelavslappnande medel, perifert verkande, övriga kvartära ammoniumföreningar.
ATC-kod: M03AC09

Verkningsmekanism

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 nikotinreceptorerna på motorändplattan. Effekten motverkas av acetylkolinesterashämmare som neostigmin, edrofonium och pyridostigmin.

Farmakodynamisk effekt

ED_{90} (den dos som krävs för att ge 90 % blockad av muskelaktiviteten i tummen vid stimulering av ulnarnerven) under balanserad anestesi är ca 0,3 mg per kg kroppsvikt. ED_{95} hos spädbarn är lägre än hos vuxna och äldre barn (0,25 mg/kg för spädbarn, 0,35 mg/kg för vuxna respektive 0,40 mg/kg för barn).

Rutinpraxis

Adekvata intuberingsförhållanden uppnås inom 60 sekunder efter intravenös administrering av dosen 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt ($2 \times ED_{90}$ under balanserad anestesi) hos nästan alla patienter. Hos 80 % av dessa patienter klassificeras intuberingsförhållandena som utmärkta. Generell muskelavslappning tillräcklig för alla typer av ingrepp uppnås inom 2 minuter.

Klinisk duration (tiden för spontan återhämtning av muskelkontraktionsamplituden till 25 % av kontrollamplituden) är med denna dos 30–40 minuter. Total duration (tiden för spontan återhämtning av muskelkontraktionsamplituden till 90 % av kontrollamplituden) är 50 minuter. I medeltal är tiden för spontan återhämtning från 25 till 75 % (återhämningsindex) 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 ($1–1,5 \times ED_{90}$) inträder effekten långsammare och durationen är kortare. Vid administrering av 0,45 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt erhålls goda intuberingsförhållanden efter 90 sekunder. Vid höga doser om 2 mg/kg är den kliniska durationen 110 minuter.

Snabbinduktion

Under snabbinduktionsanestesi med propofol eller fentanyl-/tiopental -anestesi erhålls goda intuberingsförhållanden inom 60 sekunder hos 93 % respektive 96 % av patienterna efter administrering av en dos på 1,0 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt. Av dessa klassas 70 % som utmärkta. Klinisk duration med denna dos är ca 1 timme, varefter den neuromuskulära blockaden kan brytas utan risk. Efter en dos på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt uppnås goda intuberingsförhållanden inom 60 sekunder hos 81 % respektive 75 % av patienterna vid en snabbinduktion med propofol eller fentanyl/tiopental.

Intensivvård

Användning av rokuronium på intensivvårdsavdelning studerades i två öppna prövningar. Totalt 95 vuxna patienter behandlades med en initialdos på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt, följt av en kontinuerlig infusion på 0,2–0,5 mg/kg/h under första timmen av administrering så fort muskelaktiviteten återhämtat sig till 10 %, eller när TOF-stimulering gav 1–2 svar. Doserna titrerades

individuellt. Under de följande timmarna minskades doserna under regelbunden övervakning av TOF-stimuleringen. Administrering under upp till 7 dagar har undersökts.

Adekvat neuromuskulär blockad uppnåddes, men en hög variabilitet i infusionshastighet mellan patienter och en förlängd återhämtning från neuromuskulär blockad observerades.

Tiden till återhämtning av TOF-ratiot till 0,7 är inte signifikant korrelerad mot den totala durationen av rokuroniumbromidinfusionen. Efter en kontinuerlig infusion under 20 timmar eller mer varierade mediantiden (intervallet) mellan återkomst av T₂ till TOF-stimulering och återhämtning av TOF-ratiot till 0,7 mellan 0,8 och 12,5 timmar hos patienter utan multipel organsvikt samt mellan 1,2 och 25,5 timmar hos patienter med multipel organsvikt.

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

Durationen av underhållsdoser på 0,15 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt kan vara något längre under enfluran- och isoflurananestesi hos geriatriska patienter och patienter med lever- och/eller njursjukdom (ca 20 minuter) än hos patienter med friska utsöndringsorgan under intravenös anestesi (ca 13 minuter) (se avsnitt 4.2). Inga ackumulativa effekter (progressivt ökad duration av effekten) med upprepad underhållsdosering på rekommenderad nivå har observerats.

Pediatrik population

Den genomsnittliga tillslagstiden hos spädbarn, småbarn och barn vid en intuberingsdos 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 och 0,8 min respektive). Relaxationens längd och tiden till återhämtning tenderar att vara kortare hos barn jämfört med spädbarn och vuxna. En jämförelse mellan pediatrika åldersgrupper visade att genomsnittlig tid till återkomst av T₃ var förlängd hos nyfödda och spädbarn (56,7 min och 60,7 min respektive) jämfört med småbarn, barn i åldern 2-11 år och ungdomar (45,4, 37,6 och 42,9 min respektive).

Genomsnittlig (SD) tid till tillslag och klinisk duration efter initial intuberingsdos på 0,6 mg/kg rokuronium under sevofluran/kväveoxid och isofluran/kväveoxid (underhåll) anestesi (Pediatrika 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=28	0,59 (0,27) n=28	45,46 (12,94) n=27
Barn (2-11 år) n=34	0,84 (0,29) n=34	37,58 (11,82)
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 rokuroniumintuberingsdosen

Hjärt-kärnkirurgi

Hos patienter som ska genomgå hjärt-kärnkirurgi är den vanligaste kardiovaskulära påverkan under 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.

Reversering av muskelrelaxation

Effekten av rokuronium kan motverkas antingen med sugammadex eller med acetylkolinesterashämmare (neostigmin, pyridostigmin eller edrofonium). Sugammadex kan ges för rutinmässig reversering (vid 1-2 post-tetaniska räkningar till återkomst av T2) eller omedelbar reversering (3 minuter efter administrering av rokuroniumbromid). Acetylkolinesterashämmare kan administreras vid återkomst av T2 eller vid de första tecknen på klinisk återhämtning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering av en bolusdos rokuroniumbromid sjunker plasmakoncentrationen i tre exponentiella faser. Hos normala vuxna är medelvärdet (95 % CI) för halveringstiden 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 än hos yngre patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med leversjukdom är medelvärdet för halveringstiden förlängt med 30 minuter och medelvärdet för plasmaclearance reducerat med 1 ml/kg/min. (Se även avsnitt 4.2).

Vid administrering genom kontinuerlig infusion för att underlätta mekanisk ventilering under en tidsperiod av 20 timmar eller mer är medelvärdet för halveringstiden och medelvärdet för den skenbara distributionsvolymen vid steady state förhöjda. Stor variation mellan patienter observerades i kontrollerade kliniska studier som en följd av typen och omfattningen av (multipel) organsvikt och enskilda patienters egenskaper. Hos patienter med multipel organsvikt var medelvärdet (\pm SD) för halveringstiden 21,5 (\pm 3,3) timmar, den (skenbara) distributionsvolymen vid steady state 1,5 (\pm 0,8) l/kg och plasmaclearance 2,1 (\pm 0,8) ml/kg/min.

Rokuroniumbromid utsöndras i urin och galla. Utsöndringen i urinen närmar sig 40 % inom 12-24 timmar. Efter injektion av radioaktivt märkt rokuroniumbromid är utsöndringen av radioaktivitet i genomsnitt 47 % i urinen och 43 % i avföringen efter 9 dagar. Ca 50 % av utsöndrat material återfinns som rokuroniumbromid. Inga metaboliter detekteras i plasma.

Pediatrika patienter

Farmakokinetiken för rokuroniumbromid hos pediatrika patienter (n=146) i åldersintervallet 0 till 17 år utvärderades med hjälp av en populationsanalys på sammanslagna farmakokinetiska data från två kliniska prövningar med sevofluran (induktion) och isofluran/kväveoxid (underhåll) anestesi. Alla farmakokinetiska parametrar befanns stå i linjär proportion till kroppsvikten, visat genom liknande clearance (l/kg/h). Distributionsvolymen (l/kg) och halveringstiden för elimination (h) minskar med åldern (år). De farmakokinetiska parametrarna inom varje åldersgrupp sammanfattas i tabellen nedan:

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

PK-parameter	Åldersintervall				
	Fullgångna nyfödda (0-27 dagar)	Spädbarn (28 dagar till 2 månader)	Småbarn (3-23 månader)	Barn (2-11 år)	Ungdomar (12-17 år)
CL (l/kg/h)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Distributionsvolym (l/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
T _{1/2} β (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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor
Natriumklorid
Saltsyra
Natriumhydroxid (för pH justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Fysikalisk inkompatibilitet är dokumenterad för rokuroniumbromid om det blandas med lösningar som innehåller följande aktiva substanser: amfotericin, amoxicillin, azatioprin, cefazolin, kloxacillin, dexametason, diazepam, enoximon, erytromycin, famotidin, furosemid, hydrokortisonnatriumsuccinat, 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: 2 år

Öppnad injektionsflaska: Produkten ska användas omedelbart efter att injektionsflaskan öppnats.

Efter spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av utspädd produkt har visats i 72 timmar upp till 30 °C.

Från mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C såvida inte spädningen har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsanvisningar efter utspädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglösa injektionsflaskor av glas (typ I) med brombutylgummipropp och aluminiumförsegling.
Innehåll i injektionsflaskorna: 5 ml eller 10 ml.

Förpackningsstorlekar:

Förpackningar med 5 och 10 injektionsflaskor innehållande 5 ml.

Förpackningar med 5 och 10 injektionsflaskor innehållande 10 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Eventuell överbliven lösning ska kasseras.

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

Rocuronium Fresenius Kabi har visats vara kompatibelt med: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), glukos 50 mg/ml (5 %) lösning, glukos 50 mg/ml (5 %) i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), Ringers laktatlösning och sterilt vatten för injektionsvätskor.

Om Rocuronium Fresenius Kabi administreras via samma infusions slang som andra läkemedel är det viktigt att slangen spolas ordentligt (t.ex. med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning) mellan administrering av rocuroniumbromid och andra läkemedel för vilka inkompatibilitet med rocuroniumbromid har visats eller för vilka kompatibilitet med rocuroniumbromid inte har fastställts.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB, 751 74 Uppsala, Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23579

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 10.10.2008

Datum för den senaste förnyelsen: 1.2.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.1.2024