

27. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Rocuronium bromide "Accord", injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte**

**0. D.SP.NR.**

32536

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rocuronium bromide "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml opløsning indeholder 10 mg rocuroniumbromid.

Hver fyldt 5 ml injektionssprøjte indeholder 50 mg rocuroniumbromid.

Hver fyldt 10 ml injektionssprøjte indeholder 100 mg rocuroniumbromid.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 1 ml dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Klar, farveløs til svagt brungul opløsning, fri for synlige partikler.

Opløsningens pH er 3,8-4,2.

Osmolalitet 260-320 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Rocuronium bromide "Accord" er indiceret til voksne og børn fra 2 år som et supplement til generel anæstesi for at lette trakeal intubation ved rutinemæssig induktion og med henblik på muskelafslappelse under operation.

Hos voksne er Rocuronium bromide "Accord" også indiceret til at lette trakeal intubation under akut induktion og som et supplement på intensivafdelingen (f.eks. for at lette intubation), til korttidsbrug.

**4.2 Dosering og administration**

Ligesom andre neuromuskulære blokkere må Rocuronium bromide "Accord" kun indgives af erfarent personale, der er vant til at håndtere sådanne midler, eller under supervision af erfarent personale.

Som ved andre neuromuskulære blokkere skal dosis af Rocuronium bromide "Accord" tilpasses den enkelte patient. Den anvendte anæstesimetode og den forventede varighed af operationen, sederingsmetoden og den forventede varighed af den mekaniske ventilering, den eventuelle interaktion med andre lægemidler, som gives samtidig, og patientens tilstand bør tages i betragtning, når dosis fastlægges.

Der anbefales anvendelse af passende neuromuskulær monitoreringsteknik til vurdering af den neuromuskulære blokade og restitution af muskelfunktion.

Inhalationsanæstetika forstærker Rocuronium bromide "Accord"s neuromuskulært blokerende virkning. Denne forstærkende virkning bliver klinisk relevant i løbet af anæstesien, når inhalationsanæstetikummet når den vævskoncentration, der er nødvendig for interaktion. Derfor skal der i forbindelse med indgreb, der varer mere end 1 time under inhalationsanæstesi, administreres lavere vedligeholdelsesdoser af Rocuronium bromide "Accord" med mindre hyppige intervaller (se pkt. 4.5).

Hos voksne patienter kan følgende vejledende dosering anvendes i forbindelse med trakeal intubation og muskelafslappelse ved såvel korte som langvarige kirurgiske indgreb og ved kortvarig anvendelse på intensivafdelingen.

**Kirurgiske indgreb**

Trakeal intubation:

*Voksne*

Den vejledende intubationsdosis ved rutinemæssig anæstesi er 0,6 mg/kg rocuronium­bromid, hvilket giver passende intubationsforhold i løbet af 60 sekunder hos næsten alle patienter. Der anbefales en dosis på 1,0 mg/kg rocuroniumbromid til at lette trakeal intubation ved akut induktion af anæstesi, hvorved passende intubationsforhold også nås i løbet af 60 sekunder hos næsten alle patienter. Hvis der anvendes en dosis på 0,6 mg/kg rocuroniumbromid til akut induktion af anæstesi, anbefales det at intubere patienten allerede 90 sekunder efter administration af rocuroniumbromid.

*Pædiatrisk population*

For børn (≥2 år) med en vægt over 10 kg er den anbefalede intubationsdosis ved rutinemæssig anæstesi den samme som til voksne.

Rocuronium "Accord" må ikke gives til børn under 2 år, da den fyldte sprøjte ikke har målangivelser til nøjagtig administration af lægemidlet i denne population (se pkt. 6.5). Rocuronium fås imidlertid i andre formuleringer, der kan anvendes.

Der er begrænset erfaring med rocuroniumbromid under hurtig induktion hos pædiatriske patienter. Det frarådes derfor at anvende rocuroniumbromid til at lette trakeal intubation under hurtig induktion hos pædiatriske patienter.

*Geriatriske patienter og patienter med lever- og/eller galdevejssygdom og/eller nyresvigt:*

Den vejledende intubationsdosis til geriatriske patienter og patienter med lever- og/eller galdevejssygdom og/eller nyresvigt under rutinemæssig induktion af anæstesi er 0,6 mg/kg rocuroniumbromid. Hos patienter, hvor der forventes en forlænget virkningsvarighed, bør det overvejes at anvende en dosis på 0,6 mg/kg rocuroniumbromid til hurtig induktion af anæstesi. Hvis der anvendes en dosis på 0,6 mg/kg rocuroniumbromid til hurtig induktion af anæstesi, bør patienten først intuberes 90 sekunder efter administration af rocuroniumbromid.

Graviditet: Eftersom magnesiumsalte forstærker den neuromuskulære blokade, kan reverteringen af den neuromuskulære blokade efter administration af neuromuskulære blokkere være forsinket eller utilstrækkelig hos patienter, der får behandling med magnesiumsalte for præeklampsi. Hos sådanne patienter bør doseringen af rocuroniumbromid derfor reduceres og titreres i henhold til det opnåede twitch-respons.

Kejsersnit: Doser på 0,6 mg/kg rocuroniumbromid har ingen indvirkning på Apgar-score, føtal muskeltonus eller kardiorespiratorisk adaptation. Det er påvist i navlestrengs­blodprøver, at rocuroniumbromid kun krydser placenta i begrænsede mængder, som ikke medfører kliniske bivirkninger hos det nyfødte barn (se pkt. 4.6).

Doser på 1 mg/kg er blevet undersøgt under hurtig induktion af anæstesi, men ikke hos patienter, der fik foretaget kejsersnit.

Højere doser

Hvis der er grund til at vælge en højere dosis: Patienter har fået initialdoser på op til 2 mg/kg rocuroniumbromid uden observation af kardiovaskulære bivirkninger. Brug af en højere dosis forkorter anslagstiden og forlænger virkningsvarigheden (se pkt. 5.1).

Vedligeholdelsesdosis

*Voksne*

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 0,15 mg/kg rocuroniumbromid; ved langvarig inhalationsanæstesi bør denne dosis reduceres til 0,075-0,1 mg/kg rocuroniumbromid. Vedligeholdelsesdoserne skal helst gives, når twitch-højden er gendannet til 25 % af kontrolværdien, eller når der er 2 til 3 responser på *train-of-four* (TOF)-stimulation.

*Pædiatrisk population*

Hos børn (≥ 12 år) med en legemsvægt over 35 kg er den anbefalede intubationsdosis under rutinemæssig anæstesi og vedligeholdelsesdosen den samme som hos voksne.

Dette lægemiddel er ikke velegnet til vedligeholdelsesdosering hos børn under 12 år, da den fyldte sprøjte ikke har målangivelser til nøjagtig dosering i denne population. Rocuronium fås imidlertid i andre formuleringer, der kan anvendes til vedligeholdelsesdosering i denne population.

*Geriatriske patienter og patienter med lever- og/eller galdevejssygdom og/eller nyresvigt*

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis hos disse patienter er 0,075-0,1 mg/kg rocuroniumbromid uanset den anvendte anæstesiteknik.

Overvægtige og adipøse patienter

Ved brug hos overvægtige eller adipøse patienter (defineret som patienter med en legemsvægt, der er 30 % eller mere over idealvægten) bør doserne reduceres og beregnes på baggrund af idealvægten.

**Kortvarig brug under intensiv behandling**

Trakeal intubation

Dosisanbefalingerne ved trakeal intubation er de samme som ved kirurgiske indgreb.

Særlige populationer

Det frarådes at anvende Rocuronium bromide "Accord" til at lette mekanisk ventilation hos pædiatriske og geriatriske patienter som følge af manglende data vedrørende sikkerhed og virkning.

Administration

Rocuronium bromide "Accord" indgives intravenøst som en bolusinjektion (se pkt. 6.6).

Brugeren skal være opmærksom på de forskellige subgraderinger på de to tilgængelige fyldte injektionssprøjter (gradueringer pr. 0,1 ml for 5 ml injektionssprøjten og gradueringer pr. 0,2 ml for 10 ml injektionssprøjten).

**4.3 Kontraindikationer**

Rocuroniumbromid er kontraindiceret til patienter, der er overfølsomme over for rocuroniumbromid eller bromid-ioner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Eftersom rocuroniumbromid lammer vejrtrækningsmusklerne, skal patienter, der får dette middel, ventileres mekanisk, indtil deres spontane vejrtrækning er tilstrækkeligt genoprettet. Som det gælder for alle muskelrelaksantia, bør der foretages en forudgående vurdering for at klarlægge, om der kan forventes intubationsproblemer, særligt når lægemidlet anvendes til hurtig induktion af anæstesi. I tilfælde af intubationsproblemer, der medfører et klinisk behov for øjeblikkelig revertering af den rocuronium-inducerede neuromuskulære blokade, bør det overvejes at anvende sugammadex.

**Restkurarisering**

Ligesom det er tilfældet med andre neuromuskulære blokkere, er der rapporteret om restkurarisering med rocuroniumbromid. For at forebygge komplikationer som følge af restkurarisering anbefales det, at ekstubation først udføres, når patienten er kommet sig tilstrækkeligt oven på den neuromuskulære blokade. Geriatriske patienter (65 år og derover) kan have en øget risiko for residual neuromuskulær blokade. Andre faktorer, der kan forårsage restkurarisering efter ekstubation i den postoperative fase (såsom lægemiddelinteraktioner eller patientens tilstand), bør også tages i betragtning. Hvis sugammadex eller en anden antagonist (f.eks. en acetylkolinesterasehæmmer) ikke anvendes rutinemæssigt, bør det overvejes at anvende et sådant middel, især i tilfælde hvor der er sandsynlighed for restkurarisering (se pkt. 4.9 og 5.1).

**Anafylaksi**

Der kan forekomme anafylaktiske reaktioner efter administration af neuromuskulære blokkere (se pkt. 4.8). Der skal altid træffes foranstaltninger med henblik på behandling af sådanne reaktioner. Særligt i tilfælde af tidligere anafylaktiske reaktioner på neuromuskulære blokkere skal der udvises ekstrem forsigtighed, eftersom der er indberettet allergisk krydsoverfølsomhed mellem neuromuskulære blokkere. Det er velkendt, at neuromuskulære blokkere kan forårsage frigivelse af histamin, både lokalt på injektionsstedet og systemisk, og derfor skal der altid tages højde for indtræden af pruritus og erytem på injektionsstedet og/eller systemiske, histaminoide (anafylaktoide) reaktioner i forbindelse med administration af sådanne lægemidler. I kliniske studier er der kun set en let stigning i gennemsnitlige plasmaniveauer af histamin efter hurtig administration af en bolusdosis på 0,3-0,9 mg/kg rocuroniumbromid.

**Anvendelse sammen med suxamethonium**

Hvis der anvendes suxamethonium til intubation, frarådes det at administrere rocuroniumbromid, før patienten er kommet sig oven på den suxamethonium-forårsagede neuromuskulære blokade (se pkt. 4.5).

**Malign hypertermi**

Eftersom rocuroniumbromid altid anvendes sammen med andre lægemidler, og eftersom der er en risiko for malign hypertermi under anæstesi, selv ved fravær af kendte udløsende faktorer, skal læger være opmærksomme på tidlige symptomer, bekræftende diagnose og behandling af malign hypertermi inden anæstesi.

Det er påvist i dyreforsøg, at rocuroniumbromid ikke er en udløsende faktor for malign hypertermi. Der er set sjældne tilfælde af malign hypertermi med rocuroniumbromid ved bivirkningsovervågning efter markedsføring, men der er ikke påvist nogen kausal sammenhæng.

**Følgende tilstande kan påvirke rocuroniumbromids farmakokinetik og/eller farmakodynamik**

Lever- og/eller galdevejssygdom og nyresvigt

Eftersom rocuronium udskilles i urinen og galden, skal det anvendes med forsigtighed hos patienter med klinisk relevant lever- og/eller galdevejssygdom og/eller nyresvigt. I disse patientgrupper er der set forlænget virkningsvarighed ved doser på 0,6 mg/kg rocuroniumbromid (se pkt. 4.2).

Forlænget cirkulationstid

Tilstande forbundet med forlænget cirkulationstid såsom kardiovaskulære sygdomme, fremskreden alder og ødemer med deraf følgende øget fordelingsvolumen, kan forlænge anslagstiden. Virkningsvarigheden kan også være forlænget som fælge af nedsat plasmaclearance.

Neuromuskulære sygdomme

Ligesom andre neuromuskulære blokkere bør rocuroniumbromid anvendes med ekstrem forsigtighed til patienter med neuromuskulær sygdom (myasthenia gravis), muskelsygdomme (myopatier) eller tilstedeværelse af motoriske sequelae (parese, plegi) efter en akutskade (rygmarvstraume, poliomyelitis, længerevarende immobilisering), eftersom responset på neuromuskulære blokkere kan være betydeligt ændret i sådanne tilfælde. Ændringens omfang og karakter kan variere meget. Hos patienter med myasthenia gravis, med myastenisk syndrom (Eaton-Lambert) eller myopatier kan lave doser af rocuroniumbromid have markant virkning. Hos patienter med motoriske sequelae er der nedsat følsomhed over for rocuroniumbromid (øgede doser). Under sådanne forhold bør rocuroniumbromid titreres i forhold til responset.

Hypotermi

Ved kirurgi under hypotermiske forhold er rocuroniumbromids neuromuskulært blokerende virkning øget, og virkningsvarigheden er forlænget.

Adipositas

Ligesom det er tilfældet med andre neuromuskulære blokkere, kan rocuroniumbromids virkningsvarighed og den spontane opvågningstid være forlænget hos adipøse patienter, hvis dosis bliver beregnet på baggrund af den faktiske legemsvægt.

Hos overvægtige og adipøse patienter (overvægt på 30 % eller mere sammenlignet med idealvægten) skal dosis reduceres på baggrund af den teoretiske legemsvægt.

Forbrændinger

Det er velkendt, at patienter med forbrændinger udvikler resistens over for ikke-depolariserende muskelrelaksantia. Det anbefales, at dosis titreres i forhold til virkningen.

Tilstande, der kan øge virkningen af rocuroniumbromid

Hypokaliæmi (f.eks. efter svær emese, diarré og diuretikabehandling), hypermagnesiæmi, hypokalcæmi (efter massive transfusioner), hypoproteinæmi, dehydrering, acidose, hyperkapni, kakeksi.

Derfor skal svære elektrolytforstyrrelser, ændret blod-pH eller dehydrering om muligt korrigeres, før der administreres rocuroniumbromid.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 1 ml (10 mg) dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Det er påvist, at følgende lægemidler påvirker intensiteten og/eller virkningsvarigheden af ikke-depolariserende neuromuskulære blokkere.

Øget virkning

* Halogenerede flygtige anæstetika forstærker rocuroniumbromids neuromuskulært blokerende virkning. Virkningen bliver først tydelig ved vedligeholdelsesdosering (se pkt. 4.2). Revertering af blokaden med acetylkolinesterasehæmmere kan også blive hæmmet.
* Efter intubation med brug af suxamethonium (se pkt. 4.4).

Andre lægemidler

* Antibiotika: aminoglykosider og polypeptider, lincosamid og acylamino-penicilliner.
* Diuretika, quinidin og dets isomer quinin, magnesiumsalte, calciumblokkere, lithiumsalte, lokalanæstetika (intravenøst lidocain og epiduralt bupivacain) og akut administration af phenytoin og betablokkere.

Der er rapporteret om rekurarisering efter post-operativ administration af: aminoglykosider, lincosamid, polypeptider og acylamino-penicilliner samt quinidin, quinin og magnesiumsalte (se pkt. 4.4).

Nedsat virkning

* Forudgående kronisk administration af kortikosteroider, phenytoin eller carbamazepin.
* Proteasehæmmere (gabexat, ulinastatin).
* Calciumchlorid, kaliumchlorid

Variabel virkning:

* Administration af andre ikke-depolariserende neuromuskulære blokkere i kombination med rocuroniumbromid kan forårsage forstærkning eller svækkelse af den neuromuskulære blokade afhængigt af rækkefølgen af administration og den anvendte neuromuskulære blokker
* Suxamethonium, der bliver givet efter administration af rocuroniumbromid, kan forårsage forstærkning eller svækkelse af den neuromuskulært blokerende virkning.

Rocuroniumbromids indvirkning på andre lægemidler:

* Rocuroniumbromid i kombination med lidokain kan medføre en hurtigere anslagstid for lidokain.

Pædiatrisk population:

Der er ikke udført formelle interaktionsstudier. Hos pædiatriske patienter skal ovennævnte interaktioner for voksne og de særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen af disse midler også tages i betragtning (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende rocuroniumbromids indvirkning på fertiliteten.

Graviditet

Der er ingen kliniske data fra anvendelse af rocuroniumbromid til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditeten, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling.

Der skal udvises forsigtighed ved brug af rocuroniumbromid til gravide kvinder.

Kejsersnit

Hos patienter, der får foretaget kejsersnit, kan rocuroniumbromid anvendes som led i en RSI-teknik (Rapid Sequence Induction) under forudsætning af, at der ikke forventes intubationsproblemer, og at der administreres en tilstrækkelig dosis anæstetikum, eller efter suxamethonium-faciliteret intubation. Det er påvist, at det er sikkert at administrere rocuroniumbromid i doser på 0,6 mg/kg til kvinder i fødsel, der får foretaget kejsersnit. Rocuroniumbromid har ingen indvirkning på Apgar-score, føtal muskeltonus eller kardiorespiratorisk adaptation. Navlestrengsblodprøver viser, at der kun sker begrænset overførsel af rocuroniumbromid til placenta, som ikke medfører kliniske bivirkninger hos det nyfødte barn.

*Note 1: Doser på 1,0 mg/kg er blevet undersøgt under RSI-induktion af anæstesi, men ikke hos patienter, der fik foretaget kejsersnit. Derfor anbefales der kun en dosis på 0.6 mg/kg til denne patientgruppe.*

*Note 2: Reverteringen af en neuromuskulær blokade, der er induceret af neuromuskulære blokkere, kan være hæmmet eller utilfredsstillende hos patienter, der får magnesiumsalte mod svangerskabsforgiftning, eftersom magnesiumsalte forstærker den neuromuskulære blokade. Derfor bør doseringen af rocuroniumbromid reduceres og titreres til twitch-responset hos sådanne patienter.*

Amning

Det er ukendt, om rocuroniumbromid udskilles i human modermælk. Dyrestudier har vist ubetydelige niveauer af rocuroniumbromid i mælken.

Rocuroniumbromid bør kun gives til ammende kvinder, hvis den behandlende læge vurderer, at fordelene opvejer risiciene.

Det anbefales, at kvinden først ammer igen efter fem eliminationshalveringstider, dvs. cirka 6 timer.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

Eftersom rocuroniumbromid anvendes til generel anæstesi, skal der tages de sædvanlige forsigtighedsregler efter generel anæstesi for ambulante patienter.

**4.8 Bivirkninger**

De hyppigst forekommende bivirkninger omfatter smerte/reaktion på injektionsstedet, ændringer i vitalparametre og forlænget neuromuskulær blokade. Den hyppigste indberettede alvorlige bivirkning i forbindelse med overvågningen efter markedsføringen er 'anafylaktiske og anafylaktoide reaktioner' og tilknyttede symptomer. Se også forklaringerne under tabellen.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA**  **Systemorganklasse** | **Foretrukken MedDRA-terma** | | |
|  | Ikke almindelig/sjældenb  (˂1/100 til ≥1/10.000) | Meget sjældenb  (˂1/10.000) | Ikke kendtb  (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data) |
| Immunsystemet |  | Overfølsomhed  Anafylaktisk reaktion  Anafylaktoid reaktion  Anafylaktisk chok  Anafylaktoidt chok |  |
| Nervesystemet |  | Slap paralyse |  |
| Øjne |  |  | Mydriasisc  Fikserede pupillerc |
| Hjerte | Takykardi |  | Kounis syndrom |
| Vaskulære sygdomme | Hypotension | Kredsløbskollaps og chok  Rødmen |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Bronkospasme |  |
| Hud og subkutane væv |  | Angioødem  Urticaria  Udslæt  Erytematøst udslæt |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Muskelsvaghedd  Steroid myopatid |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Manglende lægemiddelvirkning  Nedsat lægemiddelvirkning/ terapeutisk respons  Øget lægemiddelvirkning/ terapeutisk respons  Smerter på injektionsstedet  Reaktion på injektionsstedet | Ansigtsødem |  |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer | Forlænget neuromuskulær blokade  Forsinket opvågning efter anæstesi | Luftvejskomplikation forårsaget af anæstesi |  |

a Hyppighederne er estimeret på baggrund af indberetninger i forbindelse med overvågningen efter markedsføringen og data fra den generelle litteratur

b Der kan ikke indhentes præcise hyppigheder fra dataene fra overvågningen efter markedsføringen. Derfor er indberetningshyppigheden blevet opdelt i 3 frem for 5 kategorier.

c I sammenhæng med en potentiel forøgelse af permeabiliteten eller kompromittering af blod-hjerne-barrierens integritet.

d Efter langtidsanvendelse på intensivafdeling.

Klassevirkninger

*Anafylaktiske reaktioner*

Der er i meget sjældne tilfælde indberettet svære anafylaktiske reaktioner på neuromuskulære blokkere, herunder rocuroniumbromid. Anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner omfatter symptomer såsom bronkospasmer, kardiovaskulære ændringer (f.eks. hypotension, takykardi og kredsløbskollaps/chok) og kutane ændringer (f.eks. angioødem, urticaria). Disse reaktioner har i nogle tilfælde været fatale. Der skal altid tages højde for disse potentielt svære reaktioner og træffes de nødvendige forholdsregler (se også pkt. 4.4).

*Histaminfrigivelse og histaminoide reaktioner*

Det er velkendt, at neuromuskulære blokkere kan forårsage frigivelse af histamin, både lokalt på injektionsstedet og systemisk, og derfor skal der altid tages højde for indtræden af pruritus og erytem på injektionsstedet og/eller systemiske, histaminoide (anafylaktoide) reaktioner i forbindelse med administration af sådanne lægemidler (se også ovenfor under 'Anafylaktiske reaktioner').

I kliniske studier er der kun set en let stigning i gennemsnitlige plasmaniveauer af histamin efter hurtig administration af en bolusdosis på 0,3-0,9 mg/kg rocuroniumbromid.

*Forlænget neuromuskulær blokade*

Den hyppigste bivirkning ved neuromuskulære blokkere som klasse er en længere varighed af den farmakologiske virkning end nødvendigt. Dette kan variere fra skeletmuskelsvaghed til dyb og langvarig skeletmuskelparalyse med deraf følgende respirationsinsufficiens eller apnø.

*Lokale reaktioner på injektionsstedet*

Der er rapporteret om smerter ved injektionen i forbindelse med hurtig induktion af anæstesi, især i tilfælde, hvor patienten ikke var helt bevidstløs endnu, og i særdeleshed ved brug af propofol som induktionsmiddel. I kliniske studier er der set smerter ved injektionen hos 16 % af de patienter, der fik hurtig induktion af anæstesi med propofol, og hos mindre end 0,5 % af de patienter, der fik hurtig induktion af anæstesi med fentanyl og thiopental.

*Pædiatrisk population*

En metaanalyse af 11 kliniske studier hos pædiatriske patienter (n=704) med rocuroniumbromid (op til højst 1 mg/kg) viste, at takykardi forekom som en bivirkning med en hyppighed på 1,4 %.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

I tilfælde af overdosering og forlænget neuromuskulær blokade skal patienten fortsætte med at modtage ventilation og sedation. I denne situation er der to muligheder til revertering af den neuromuskulære blokade:

(1) Hos voksne kan der anvendes sugammadex til at revertere intens (total) og dyb blokade. Den dosis sugammadex, der skal administreres, afhænger af intensiteten af den neuromuskulære blokade.

(2) Når den spontane opvågning er startet, kan der anvendes en acetylkolinesterasehæmmer (f.eks. neostigmin, edrophonium, pyridostigmin) eller sugammadex, som administreres i den korrekte dosis. Denne administration skal ske under vejledning af dataene fra den instrumentelle monitorering af kurariseringen, særligt med tilstedeværelse af 4 tydelige responser på tommelfingerens adduktor efter TOF-stimulation. Hvis administration af en acetylkolinesterasehæmmer ikke reverserer rocuroniumbromids neuromuskulære virkning, skal ventilationen fortsættes, indtil den spontane vejrtrækning er genoprettet. Gentagen administration af en acetylkolinesterasehæmmer kan være farligt.

I dyreforsøg blev der først set svært nedsat kardiovaskulær funktion, som i sidste ende medførte hjertesvigt, ved en kumulativ dosis på 750 × ED90 (135 mg/kg rocuroniumbromid).

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Muskelrelaksantia, perifert virkende midler, andre kvaternære ammoniumforbindelser, ATC-kode: M03AC09.

Virkningsmekanisme

Rocuronium bromide "Accord" (rocuroniumbromid) er et ikke-depolariserende neuromuskulært blokerende middel med kort anslagstid. Det har alle de farmakologiske egenskaber, der kendetegner denne lægemiddelklasse (kurarelignende lægemidler). Det virker ved kompetitiv blokering af de kolinerge nikotinreceptorer ved den motoriske endeplade. Denne virkning antagoniseres af acetylkolinesterasehæmmere såsom neostigmin, edrophonium og pyridostigmin.

Farmakodynamisk virkning

ED90 (den påkrævede dosis til fremkaldelse af 90 % undertrykkelse af twitch-responset i tommelfingeren på stimulation af nervus ulnaris) ved intravenøs anæstesi er cirka 0,3 mg/kg rocuroniumbromid. ED95 hos nyfødte og spædbørn er lavere end hos voksne og børn (hhv. 0,25, 0,35 og 0,40 mg/kg).

Den kliniske virkningsvarighed (perioden fra administration til gendannelse af twitch-højden til 25 % af kontrolværdien) ved en dosis på 0,6 mg/kg rocuroniumbromid er 30-40 minutter. Den totale virkningsvarighed (tiden til spontan gendannelse af twitch-højden til 90 % af kontrolværdien) er 50 minutter.

Gennemsnitstiden til spontan gendannelse af twitch-responset fra 25 % til 75 % af kontrolværdien efter en bolusdosis på 0,6 mg/kg rocuroniumbromid er 14 minutter. Ved en lavere dosis på 0,3-0,45 mg/kg rocuroniumbromid (1-1,5 × ED90) er anslagstiden længere og virkningsvarigheden kortere. Ved en højere dosis på 2 mg/kg er virkningsvarigheden 110 minutter.

Intubation under rutinemæssig anæstesi

Inden for 60 sekunder efter intravenøs administration af en dosis på 0,6 mg/kg rocuroniumbromid (2 × ED90 under intravenøs anæstesi) kan der opnås passende intubationsforhold hos næsten alle patienter, og intubationsforholdene bedømmes at være fremragende i 80 % af tilfældene. Inden for 2 minutter efter administration af denne dosis opnås der tilstrækkelig generel muskelparalyse til enhver type indgreb. Efter administration af 0,45 mg/kg rocuroniumbromid, opnås der acceptable intubationsforhold efter 90 sekunder.

Hurtig induktion

Under induktion af anæstesi med propofol eller fentanyl/thiopental opnås der acceptable intubationsforhold inden for 60 sekunder hos hhv. 93 % og 96 % af patienterne efter administration af en dosis på 1 mg/kg rocuroniumbromid.

I disse grupper bedømmes intubationsforholdene at være fremragende i 70 % af tilfældene.

Den kliniske virkningsvarighed med denne dosis er omtrent 1 time, hvorefter den neuromuskulære blokade kan reverteres på sikker vis. Efter administration af en dosis på 0,6 mg/kg rocuroniumbromid opnås der acceptable intubationsforhold inden for 60 sekunder hos 81 % og 75 % af de patienter, der undergår hurtig induktion af anæstesi med hhv. propofol og fentanyl/thiopental.

Pædiatrisk population

Den gennemsnitlige anslagstid hos spædbørn, småbørn og børn ved en intubationsdosis på 0,6 mg/kg er en smule kortere end hos voksne. En sammenligning på tværs af pædiatriske aldersgrupper viste, at den gennemsnitlige anslagstid hos nyfødte og unge (1 minut) er en smule længere end hos spædbørn, småbørn og børn (henholdsvis 0,4, 0,6 og 0,8 minutter).

Virkningsvarigheden og opvågningstiden er normalt kortere hos børn end hos spædbørn og voksne. En sammenligning på tværs af pædiatriske aldersgrupper viste, at gennemsnitstiden til tilbagevenden af T3 var længere hos nyfødte og spædbørn (hhv. 56,7 og 60,7 minutter) end hos småbørn, børn og unge (hhv. 45,4, 37,6 og 42,9 minutter).

**Gennemsnitlig (SD) anslagstid og klinisk virkningsvarighed efter en initial intubationsdosis\* på 0,6 mg/kg rocuroniumbromid under (vedligeholdelses-)anæstesi med sevofluran/dinitrogenoxid og isofluran/dinitrogenoxid (pædiatriske patienter)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Tid til maksimal blokade\*\* (min.)** | **Tid til tilbagevenden af T3\*\* (min.)** |
| Nyfødte (0-27 dage) n=10 | 0,98 (0,62) | 56,69 (37,04) n=9 |
| Spædbørn (28 dage-2 måneder) n=11 | 0,44 (0,19) n=10 | 60,71 (16,52) |
| Småbørn (3-23 måneder) n=28 | 0,59 (0,27) | 45,46 (12,94) n=27 |
| Børn (2-11 år) n= 34 | 0,84 (0,29) | 37,58 (11,82) |
| Unge (12-17 år) n=31 | 0,98 (0,38) | 42,90 (15,83) n=30 |

\* Rocuroniumdosis administreret inden for 5 sekunder

\*\* Beregnet fra afslutningen af administrationen af intubationsdosen med rocuronium

Geriatriske patienter og patienter med lever- og/eller galdevejssygdom og/eller nedsat nyrefunktion

Virkningsvarighed af vedligeholdelsesdoser på 0,15 mg/kg rocuroniumbromid kan være noget længere under anæstesi med enfluran og isofluran hos geriatriske patienter og hos patienter med lever- og/eller nyresygdom (ca. 20 minutter) end hos patienter med normalt fungerende ekskretoriske organer under intravenøs anæstesi (ca. 13 minutter) (se pkt. 4.2). Ved gentagne vedligeholdelsesdoser i henhold til anbefalingerne er der ikke set nogen akkumulering af virkning (progressiv stigning i virkningsvarigheden).

Intensiv behandling

Efter langvarig kontinuerlig infusion i forbindelse med intensiv behandling er tiden til gendannelse af TOF-ratioen til 0,7 afhængig af dybden af den neuromuskulære blokade ved slutningen af infusionen. Efter kontinuerlig infusion over 20 timer eller mere er mediantiden (interval) fra tilbagevenden af T2 på TOF-stimulation til gendannelse af TOF-ratioen til 0,7 cirka 1,5 (1-5) time hos patienter uden multipelt organsvigt og 4 (1-25) timer hos patienter med multipelt organsvigt.

Kardiovaskulær kirurgi

Hos patienter, der undergår kardiovaskulær kirurgi, er de mest almindelige kardiovaskulære ændringer under indtræden af maksimal blokade ved doser på 0,6-0,9 mg/kg rocuroniumbromid en let og klinisk ubetydelig stigning i hjertefrekvensen på op til 9 % og en stigning i gennemsnitligt arterielt blodtryk på op til 16 % i forhold til kontrolværdierne.

Antagonisme af den muskelafslappende virkning

Rocuroniumbromids virkning kan antagoniseres med enten sugammadex eller acetylkolinesterasehæmmere (neostigmin, pyridostigmin eller edrophonium).

Sugammadex kan gives til rutinemæssig revertering (ved 1-2 post-tetaniske tællinger til tilbagevenden af T2) eller til øjeblikkelig revertering (3 minutter efter administration af rocuroniumbromid). Acetylkolinesterasehæmmere kan administreres ved tilbagevenden af T2 eller de første tegn på klinisk restitution.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Efter intravenøs administration af en enkelt bolusdosis af rocuroniumbromid forløber plasmakoncentrations-tidsforløbet i tre eksponentielle faser. Hos voksne er den gennemsnitlige (95 % konfidensinterval) eliminationshalveringstid 73 (66-80) minutter, det (tilsyneladende) fordelingsvolumen under *steady state*-forhold er 203 (193-214) ml/kg, og plasmaclearance er 3,7 (3,5-3,9) ml/kg/min.

Rocuroniumbromid udskilles via urin og galde. Udskillelse via urinen udgør ca. 40 % i løbet af 12-24 timer. Efter administration af en radioaktivt mærket dosis rocuroniumbromid er den gennemsnitlige udskillelse af radioaktivt stof 47 % i urinen og 43 % i fæces efter 9 dage. Cirka 50 % genfindes som uændret rocuronium.

Pædiatrisk population

Rocuroniumbromids farmakokinetik hos pædiatriske patienter (n=146) i alderen 0 til og med 17 år er blevet analyseret ved hjælp af en populationsanalyse af de samlede farmakokinetiske datasæt fra to kliniske studier, hvor anæstesi blev induceret med sevofluran og vedligeholdt med isofluran/dinitrogenoxid. Alle farmakokinetiske parametre var lineært proportionale med legemsvægt, påvist ved en ensartet clearance (l/kg/t). Fordelingsvolumen (l/kg) og eliminationshalveringstiden (timer) falder med alderen (år). De farmakokinetiske parametre hos typiske pædiatriske patienter i hver aldersgruppe er opsummeret nedenfor:

**Estimerede farmakokinetiske parametre (PK-parametre) (gennemsnit [SD]) for rocuroniumbromid hos typiske pædiatriske patienter under sevofluran og dinitrogenoxid (induktion) samt isofluran/dinitrogenoxid (vedligeholdelsesanæstesi)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| PK-parametre | Patientens alder | | | | |
| Fuldbårne nyfødte  (0-27 dage) | Spædbørn  (28 dage-2 måneder) | Småbørn  (3-23 måneder) | Børn  (2-11 år) | Unge  (12-17 år) |
| CL (l/kg/t) | 0,31 (0,07) | 0,30 (0,08) | 0,33 (0,10) | 0,35 (0,09) | 0,29 (0,14) |
| Fordelingsvolumen (l/kg) | 0,42 (0,06) | 0,31 (0,03) | 0,23 (0,03) | 0,18 (0,02) | 0,18 (0,01) |
| t½β(timer) | 1,1 (0,2) | 0,9 (0,3) | 0,8 (0,2) | 0,7 (0,2) | 0,8 (0,3) |

Geriatriske patienter og patienter med lever- og/eller galdevejssygdom og/eller nyresvigt

I kontrollerede studier var plasmaclearance reduceret hos geriatriske patienter og hos patienter med nyresvigt; i de fleste studier dog uden at nå niveauet for statistisk signifikans. Hos patienter med leversvigt var den gennemsnitlige eliminationshalveringstid forlænget med 30 minutter, og den gennemsnitlige plasmaclearance var reduceret med 1 ml/kg/min (se pkt. 4.2).

Intensiv behandling

Efter kontinuerlig infusion over en periode på 20 timer eller mere for at lette mekanisk ventilering var den gennemsnitlige eliminationshalveringstid forlænget, og det gennemsnitlige (tilsyneladende) fordelingsvolumen under *steady state*-forhold var øget. Der er påvist stor interindividuel variabilitet i de kliniske studier, afhængigt af arten og omfanget af (multipelt) organsvigt og patientens tilstand. Hos patienter med multipelt organsvigt er den gennemsnitlige (± SD) eliminationshalveringstid 21,5 (± 3,3) timer, det (tilsyneladende) fordelingsvolumen under *steady state*-forhold er 1,5 (± 0,8) l/kg, og plasmaclearance er 2,1 (± 0,8) ml/kg/min.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I non-kliniske studier blev der kun set virkninger ved eksponeringer, der i tilstrækkelig grad anses for at overstige den maksimale humane eksponering, og som derfor vurderes at være af ringe klinisk relevans

Der findes ingen passende dyremodel til efterligning af den som regel meget komplekse kliniske situation hos intensivpatienter. Derfor er Rocuronium bromide "Accord"s sikkerhed i forbindelse med brug på intensivafdelinger til facilitering af mekanisk ventilation primært baseret på resultaterne af kliniske studier.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Natriumacetattrihydrat

Eddikesyre, koncentreret (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Rocuroniumbromid er fysisk uforligeligt med opløsninger med følgende lægemidler: amphotericin, amoxicillin, azathioprin, cefazolin, cloxacillin, dexamethason, diazepam, enoximon, erythromycin, famotidin, furosemid, hydrocortisonnatriumsuccinat, insulin, intralipid, methohexital, methylprednisolon, prednisolonnatriumsuccinat, thiopental, trimethoprim og vancomycin.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet injektionssprøjte

2 år

Dette lægemiddel skal anvendes straks efter anbrud.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2-8 ºC).

Opbevaring uden for køleskabet: Rocuroniumbromid-injektion kan også opbevares uden for køleskab ved op til 30 °C i højst 12 uger, hvorefter det skal kasseres. Præparatet må ikke lægges tilbage i køleskabet, når det først har været anbragt uden for køl. Opbevaringstiden må ikke overstige holdbarhedsdatoen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

5 ml fyldt injektionssprøjte af klart glas med beskyttelseshætte, stempelprop (grå gummiprop af bromobutyl) og stempelstang (polypropylen). Der er gradueringer pr. 0,1 ml på injektionssprøjtens cylinder.

10 ml fyldt injektionssprøjte af klart glas med beskyttelseshætte, stempelprop (grå gummiprop af bromobutyl) og stempelstang (polypropylen). Der er gradueringer pr. 0,2 ml på injektionssprøjtens cylinder.

Pakningsstørrelse: én fyldt injektionssprøjte.

Den fyldte injektionssprøjte leveres uden kanyle. Pakket i en yderkarton af plastik (twist-boks).

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Den fyldte injektionssprøjte må kun bruges til én patient.

Præparatet skal undersøges visuelt for partikler og misfarvning før administration. Der må kun anvendes klar farveløs til svagt brungul opløsning uden partikler.

Brug ikke lægemidlet, hvis der er synlige tegn på nedbrydning.

Den fyldte injektionssprøjte er ikke velegnet til sprøjtepumper. Den fyldte injektionssprøjte er et brugsklart præparat, som ikke er velegnet til fortynding i en infusionspose.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

66237

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. februar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-