

15. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

32899

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rocuronium bromide "Aguettant"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml opløsning indeholder 10 mg rocuroniumbromid.

Hver fyldt injektionssprøjte med 5 ml indeholder 50 mg rocuroniumbromid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte (injektionsvæske)

Klar, farveløs til let brungullig opløsning.

pH 3,8-4,2

Osmolalitet: 270-330 mOsm/kg

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Rocuronium bromide "Aguettant" er indiceret til anvendelse hos voksne og børn på 2 år og derover som tillæg til generel anæstesi for at lette trakeal intubation under rutinemæssig induktion og for at opnå generel muskelafslapning under kirurgiske indgreb.

Hos voksne anvendes Rocuronium bromide "Aguettant" også til at lette trakeal intubation under hurtig induktion og som tillæg til intensiv behandling for at lette trakeal intubation og mekanisk ventilation til kortvarig anvendelse.

**4.2 Dosering og administration**

Ligesom andre neuromuskulære blokkere bør Rocuronium bromide "Aguettant" kun administreres af, eller under tilsyn af, en erfaren læge, der er fortrolig med virkningen og brugen af sådanne midler.

Ligesom med andre neuromuskulære blokkere bør doseringen af Rocuronium bromide "Aguettant" fastsættes individuelt til den enkelte patient. I forbindelse med fastsættelsen af dosis skal der tages højde for den anvendte anæstesimetode og den forventede varighed af indgrebet, sedationsmetoden og den forventede varighed af mekanisk ventilation, muligheden for interaktion med andre samtidigt administrerede lægemidler og patientens tilstand.

Det anbefales, at der anvendes en passende neuromuskulær monitoreringsteknik til kontrol af den neuromuskulære blokade og generhvervelsen af muskelfunktion.

Inhalationsanæstetika forstærker Rocuronium bromide "Aguettant"s neuromuskulært blokerende virkning. Denne forstærkning bliver først 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 "Aguettant" med mindre hyppige intervaller (se pkt. 4.5).

Hos voksne gælder følgende dosisanbefalinger som en generel vejledning til trakeal intubation og muskelafslappelse under kort- til langvarige kirurgiske indgreb og til kortvarig brug i forbindelse med intensiv behandling.

**Kirurgiske indgreb**

Trakeal intubation

*Voksne*

Den vejledende intubationsdosis under rutinemæssig induktion er 0,6 mg/kg rocuroniumbromid, hvorefter der opnås passende intubationsforhold inden for 60 sekunder hos næsten alle patienter. For at lette trakeal intubation under hurtig induktion af anæstesi anbefales 1 mg/kg rocuroniumbromid, hvorefter der også opnås passende intubationsforhold inden for 60 sekunder hos næsten alle patienter. 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.

*Pædiatrisk population*

Hos børn (≥ 2 år) med en legemsvægt over 10 kg er den anbefalede intubationsdosis under rutinemæssig anæstesi den samme som hos voksne.

Rocuronium bromide "Aguettant" bør ikke gives til børn under 2 år, da den fyldte sprøjte ikke har målangivelser til nøjagtig administration af lægemidlet i denne population (se pkt. 6.6). 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 og kejsersnit

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 "Aguettant" til at lette mekanisk ventilation hos pædiatriske og geriatriske patienter som følge af manglende data vedrørende sikkerhed og virkning.

Administration

Rocuronium bromide "Aguettant" skal administreres intravenøst som en bolusinjektion (se pkt. 6.6).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for rocuronium eller bromid-ionet 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**

Anafylaktiske reaktioner kan forekomme 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 rapporteret om allergisk krydsoverfølsomhed mellem neuromuskulære blokkere. Det er velkendt, at neuromuskulære blokkere kan forårsage frigivelse af histamin, både lokalt på injektionsstedet og systemisk, og derfor bør 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/kgrocuroniumbromid.

**Brug 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).

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, bør 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, bør 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, der er forbundet med forlænget cirkulationstid, såsom kardiovaskulære sygdomme, fremskreden alder og ødemdannelse forbundet med et øget fordelingsvolumen, kan forlænge anslagstiden. Virkningsvarigheden kan også være forlænget som følge af nedsat plasmaclearance.

Neuromuskulære sygdomme

Ligesom andre neuromuskulære blokkere bør rocuroniumbromid anvendes med ekstrem forsigtighed hos 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-Lamberts) eller myopatier kan lave doser af rocuroniumbromid have markant virkning. Hos patienter med motoriske sequelae er der nedsat følsomhed 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.

Svær overvægt

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) bør 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.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. fyldt injektionssprøjte, 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 lidocain kan medføre en hurtigere anslagstid for lidocain.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført formelle interaktionsstudier. Hos pædiatriske patienter skal ovenfor nævnte 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 hos 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 hos 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 i 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 for 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 mælk. 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-term1** | | |
| Ikke almindelig/sjælden2  (≥ 1/100 til < 1/10 000) | Meget sjælden2  (˂ 1/10 000) | Ikke kendt2  (hyppigheden kan ikke fastslås ud fra de tilgængelige data) |
| Immunsystemet |  | Overfølsomhed  Anafylaktisk reaktion  Anafylaktoid reaktion  Anafylaktisk shock  Anafylaktoidt shock |  |
| Nervesystemet |  | Slap paralyse |  |
| Hjerte | Takykardi |  | Kounis syndrom |
| Vaskulære sygdomme | Hypotension | Kredsløbskollaps og shock  Rødmen |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Bronkospasme |  |
| Hud og subkutane væv |  | Angioødem  Urticaria  Udslæt  Erytematøst udslæt |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Muskelsvaghed |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Manglende lægemiddelvirkning  Nedsat lægemiddelvirkning/terapeutisk respons  Øget lægemiddelvirkning/terapeutisk respons  Smerter på injektionsstedet  Reaktioner på injektionsstedet | Ansigtsødem |  |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer | Forlænget neuromuskulær blokade  Forsinket opvågning efter anæstesi | Luftvejskomplikation af anæstesi |  |

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

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

Klassevirkninger

*Anafylaktiske reaktioner*

Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret om svære anafylaktiske reaktioner på neuromuskulære blokkere, herunder rocuroniumbromid. Anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner omfatter symptomer såsom bronkospasmer, kardiovaskulære ændringer (f.eks. hypotension, takykardi og kredsløbskollaps/shock) 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 bør 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/kgrocuroniumbromid.

*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

**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 farlig.

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

**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 "Aguettant" (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 (henholdsvis 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 x 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 x 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 hurtig induktion af anæstesi med propofol eller fentanyl/thiopental opnås der acceptable intubationsforhold inden for 60 sekunder hos henholdsvis 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 henholdsvis 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 (henholdsvis 56,7 og 60,7 minutter) end hos småbørn, børn og unge (henholdsvis 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 nyresvigt

Virkningsvarigheden 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 (cirka 20 minutter) end hos patienter med normalt fungerende ekskretoriske organer under intravenøs anæstesi (cirka 13 minutter) (se pkt. 4.2). Ved gentagne vedligeholdelsesdoser i henhold til anbefalingerne er der ikke set nogen akkumulation af effekt (progressiv forlængelse af 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. Udskillelsen via urinen udgør cirka 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, som påvist ved en ensartet clearance (l/t/kg). Fordelingsvoluminet (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) og 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.timer-1) | 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) |
| t1/2β (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 ventilation 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 naturen 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 "Aguettant"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**

Natriumacetattrihydrat (E 262)

Natriumchlorid

Iseddikesyre (til pH-justering) (E260)

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, methohexital, methylprednisolon, prednisolonnatriumsuccinat, thiopental, trimethoprim og vancomycin.

Rocuroniumbromid er også uforligeligt med intralipid.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter anbrud skal lægemidlet anvendes med det samme.

Dette lægemiddel kan opbevares ved temperaturer, der ikke overstiger 30 °C, i en periode på højst 12 uger. I alle tilfælde skal lægemidlet bortskaffes efter 12 uger, når først det er blev fjernet fra køleopbevaring. Lægemidlet må ikke sættes tilbage i køleskabet når det først har været anbragt udenfor køl. Opbevaringstiden må ikke overstige holdbarheden.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter første anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

5 ml injektionsvæske, opløsning i en fyldt injektionssprøjte (polypropylen) med stempelprop (chlorobutyl), uden kanyle, med en selvklæbende gennemsigtig mærkat med målestreger (i trin af 0,2 ml fra 0 til 5 ml). Sprøjtespidsen er beskyttet af en endehætte (polypropylen).

Den fyldte injektionssprøjte er pakket individuelt i en gennemsigtig blister.

Fås i æsker med 10 fyldte injektionssprøjter.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

**Brugsvejledning:**

***Sprøjten skal klargøres med omhu, som følger***

Den fyldte injektionssprøjte må kun anvendes til én patient. Sprøjten skal bortskaffes efter brug. Må ikke genanvendes.

Indholdet i en uåbnet og intakt blisterpakning er sterilt, og blisterpakningen må ikke åbnes, før sprøjten skal anvendes.

Produktet bør gennemses for partikler og misfarvning før administration. Anvend kun opløsningen, hvis den er klar, farveløs til let brungullig og uden partikler og bundfald.

Produktet må ikke anvendes, hvis plomberingen på injektionssprøjten er brudt.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker synlige tegn på nedbrydning.

Sprøjtens yderside er steril, indtil blisterpakningen bliver åbnet. Blisterpakningen må ikke åbnes, før sprøjten skal bruges.

Hvis lægemidlet håndteres ved hjælp af en aseptisk metode, kan det anbringes på et sterilt område, når det er taget ud af blisterpakningen.

Det volumen, der skal administreres, skal beregnes i forhold til passende dosering.

Den fyldte injektionssprøjte er ikke velegnet til nøjagtig administration af produktet hos børn under 2 år (se pkt. 4.2).

1) Tag den sterile fyldte injektionssprøjte ud af blisterpakningen.

|  |  |
| --- | --- |
|  | 2) Tryk på stemplet for at frigøre proppen. Steriliseringsprocessen kan have medført, at proppen klæber til sprøjtens midterstykke. |
|  | 3) Drej endehætten af for at bryde plomberingen. Undlad at røre ved den blotlagte luerforbindelse for at undgå kontaminering. |
|  | 4) Kontrollér, at plomberingen ved sprøjtens spids er helt fjernet. Hvis den ikke er det, skal hætten sættes på og drejes igen. |
|  | 5) Tryk forsigtigt på stemplet for at fjerne luft. |
|  |  |

6) Slut sprøjten til den vaskulære adgang ved hjælp af et Luer Lock-system. Tryk langsomt på stemplet for at injicere det påkrævede volumen. Administrer produktet i henhold til den velegnede administrationsvej.

Den fyldte injektionssprøjte er ikke velegnet til sprøjtepumper. Den fyldte injektionssprøjte er et brugsklart produkt. Det er ikke velegnet til fortynding i en infusionspose.

Kanylen må ikke anvendes, hvis den er beskadiget eller er blevet håndteret uden overholdelse af sterilitetskravene.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Laboratoire Aguettant

1 Rue Alexander Fleming

69007 Lyon

Frankrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67466

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. september 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

15. oktober 2024