

 20. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Rocuronium bromide "Noridem", injektions-/infusionsvæske, opløsning**

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

34061

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rocuronium bromide "Noridem"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml opløsning indeholder 10 mg rocuroniumbromid.

5 ml opløsning til injektion/infusion indeholder 50 mg rocuroniumbromid.

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

Hver ampul/hætteglas indeholder 8,2 mg eller 0,36 mmol natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs til lysegul opløsning.

pH 3,8-4,2

Osmolalitet: 270-310 mOsmol/kg

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Rocuronium bromide "Noridem"er indiceret til voksne og pædiatriske patienter (fra fuldbårne nyfødte til unge [0-18 år]) som et supplement til generel anæstesi for at lette trakeal intubation ved rutinemæssig induktion og med henblik på generel muskel­afslappelse under operationer. Hos voksne er Rocuronium bromide "Noridem"også indiceret til at lette trakeal intubation under akut induktion og som et supplement på intensivafdelingen til at lette trakeal intubation og mekanisk ventilering til korttidsbrug.

**4.2 Dosering og administration**

Ligesom andre neuromuskulært blokerende midler bør Rocuronium bromide "Noridem"kun indgives af eller under opsyn af en erfaren læge, der er fortrolig med virkningen og brugen af disse lægemidler.

Som ved andre neuromuskulært blokerende midler skal dosis af Rocuronium bromide "Noridem"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 revertering af muskelfunktion.

Inhalationsanæstetika forstærker den neuromuskulært blokerende virkning af Rocuronium bromide "Noridem".Denne forstærkende virkning bliver først klinisk relevant, når vævskoncentration af et inhalationsanæstetikum har nået en værdi, der er tilstrækkelig høj til at udløse denne interaktion. Som konsekvens af dette, skal der ved længerevarende inhalationsanæstesi (mere end 1 time) justeres ved at give mindre vedligeholdelsesdoser af Rocuronium bromide "Noridem"med længere intervaller eller lavere infusionshastighed (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 til kortvarig anvendelse på intensivafdelingen.

**Kirurgiske procedurer**

Trakeal intubation

Den almindelige intubationsdosis ved rutinemæssig induktion 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 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 først at intubere patienten 90 sekunder efter indgift af rocuroniumbromid.

Kejsersnit

Rocuroniumbromid i doser af 0,6 mg/kg påvirker ikke Apgar-score, den føtale muskeltonus eller den kardiorespiratoriske tilpasning. Analyser af navlesnorsblod viser, at rocuroniumbromid kun i ringe grad passerer placenta, hvilket ikke fører til observation af kliniske bivirkninger hos det nyfødte barn.

Doser på 1 mg/kg er undersøgt i forbindelse med akut induktion af anæstesi, men ikke hos patienter, der får foretaget kejsersnit.

Højere doser

Hvis der er baggrund for at vælge en højere dosis: Patienterne har fået initiale doser på op til 2 mg/kg rocuroniumbromid uden, at der er observeret negative kardiovaskulære virkninger. Brugen af højere doser nedsætter tiden, der går, inden virkningen indtræder og øger virkningsvarigheden (se pkt. 5.1).

Vedligeholdelsesdosis

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 0,15 mg/kg rocuroniumbromid. I tilfælde af langtidsinhalationsanæstesi skal dosis nedsættes til 0,075‑0,1 mg/kg rocuroniumbromid. Vedligeholdelsesdosis bør gives, når twitchhøjden er nået op på 25 % af kontrolhøjden, eller når der er et respons på 2 til 3 på train-of-four (TOF) stimulation.

Kontinuerlig infusion

Hvis rocuroniumbromid gives som kontinuerlig infusion, anbefales det at starte med en initial bolusdosis på 0,6 mg/kg rocuroniumbromid. Der kan påbegyndes kontinuerlig infusion, når den neuromuskulære blokade begynder at aftage. Infusionshastigheden skal justeres, så den fastholder twitch-responset på 10 % af kontrolhøjden og et respons på 1 til 2 på train-of-four-stimulation. Hos voksne, under intravenøs anæstesi, svarer dette til en infusionshastighed 0,3-0,6 mg/kg/time og for dem under inhalationsanæstesi til en infusionshastighed på 0,3-0,4 mg/kg/time. Kontinuerlig monitorering af den neuromuskulære blokade er nødvendig, da kravene til infusionshastigheden varierer fra patient til patient og mellem de forskellige anæstesimetoder.

Pædiatrisk population

Til nyfødte (0-27 dage), spædbørn (28 dage til 2 måneder), småbørn (3-23 måneder), børn (2-11 år) og unge (12-17 år) er den anbefalede intubationsdosis ved rutinemæssig anæstesi og vedligeholdelsesdosis de samme som til voksne.

Dog vil virkningsvarigheden ved en enkel intubationsdosis være længere i nyfødte og spædbørn end i børn (se pkt. 5.1).

Ved kontinuerlig infusion hos pædiatriske patienter er infusionshastighederne – med undtagelse af børn (2‑11 år) – de samme som for voksne. Til børn i alderen 2 til 11 år kan det være nødvendigt med højere infusionshastigheder.

Til børn (2-11 år) anbefales derfor den samme startdosis som til voksne. Undervejs i proceduren justeres infusionshastigheden således, at et twitchrespons på 10 % af kontrolhøjden eller et respons på 1-2 af train-of-four-stimulation fastholdes.

Erfaringen med rocuroniumbromid til akut induktion hos pædiatriske patienter er begrænset. Rocuroniumbromid anbefales derfor ikke til at lette trakeal intubation ved akut induktion hos pædiatriske patienter.

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

Den vejledende intubationsdosis hos ældre patienter og patienter med lever- og/eller galdevejssygdom og/eller nyresvigt under rutinemæssig anæstesi er 0,6 mg/kg rocuroniumbromid. Der bør anvendes en dosis på 0,6 mg/kg rocuroniumbromid ved akut induktion af anæstesi hos patienter, hvor der forventes en forlænget virkningsvarighed. Uafhængigt af anæstesiformen er den anbefalede vedligeholdelsesdosis for disse patienter 0,075-0,1 mg/kg rocuroniumbromid, og den anbefalede infusionshastighed er 0,3-0,4 mg/kg/time (se Kontinuerlig infusion) (se også pkt. 4.4).

Dosering til overvægtige og fede patienter

Ved dosering til overvægtige eller fede patienter (defineret som patienter med en vægt på 30 % eller mere over idealvægten), bør dosis reduceres og beregnes i forhold til patientens idealvægt.

**Kortvarig brug på intensivafdelingen**

Trakeal intubation

Ved trakeal intubation kan samme vejledende doser som beskrevet under ”Kirurgiske procedurer” anvendes.

Vedligeholdelsesdosis

Det anbefales at bruge en initial bolusdosis på 0,6 mg/kg rocuroniumbromid efterfulgt af en kontinuerlig infusion, så snart twitchhøjden er tilbage på 10 %, eller når der er 1 til 2 trækninger på train-of-four-stimulation. Dosis skal altid titreres efter virkning hos den enkelte patient. Den vejledende initiale infusionshastighed til voksne for at opnå en neuromuskulær blokade på 80-90 % (1 til 2 trækninger på train-of-four-stimulation) er 0,3-0,6 mg/kg/time i løbet af den første times indgift. Infusionshastigheden bør reduceres i løbet af de efterfølgende 6 til 12 timer, afhængigt af det individuelle respons. Derefter forbliver det individuelle dosisbehov relativt konstant. Brugen af Rocuronium bromide "Noridem" skal være kortvarig, men den samlede varighed må ikke overstige 7 dage på grund af mangel på tilstrækkelige langtidsdata.

I kliniske forsøg er der set en stor variation i infusionshastighederne. Den gennemsnitlige infusionshastighed varierede fra 0,2-0,5 mg/kg/time afhængigt af arten og omfanget af organsvigt, samtidig medicinering og den enkelte patients tilstand. For så vidt muligt at imødekomme den enkelte patients behov anbefales det kraftigt at monitorere den neuromuskulære transmission. Administration for en periode op til 7 dage er blevet undersøgt.

Særlige populationer

På grund af manglende data om sikkerhed og virkning anbefales Rocuronium bromide "Noridem"ikke til at lette mekanisk ventilering hos pædiatriske og geriatriske patienter.

Administration

Rocuronium bromide "Noridem"gives intravenøst, enten som en bolusinjektion eller som kontinuerlig infusion (se pkt. 6.6).

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Da rocuroniumbromid forårsager lammelse af respirationsmusklerne, er ventileringsstøtte påkrævet til de patienter, der behandles med dette lægemiddel, indtil tilstrækkelig, spontan respiration er genoprettet. Som ved alle neuromuskulært blokerende midler er det vigtigt at foretage en forudgående vurdering med henblik på, at kunne forudse mulige intubationsproblemer, især når de anvendes til akut induktion af anæstesi. I tilfælde af intubationsbesvær, som resulterer i et klinisk behov for øjeblikkelig revertering af rocuronium-induceret neuromuskulær blokade, bør brugen af sugammadex overvejes.

Som ved andre neuromuskulært blokerende midler er der rapporteret om resterende neuromuskulær blokade med rocuroniumbromid*.* For at undgå komplikationer pga. resterende neuromuskulær blokade anbefales det først at eksturbere, når patienten er kommet sig tilstrækkeligt efter den neuromuskulære blokade. Geriatriske patienter (65 år eller ældre) kan have øget risiko for resterende neuromuskulær blokade. Andre faktorer, som kan forårsage restcurarisering efter ekstubation i den postoperative fase (f.eks. lægemiddelinteraktioner eller patientens tilstand), bør også tages i betragtning. Hvis sugammadex eller en anden antagonist (f.eks. acetylcholinesterasehæmmere) ikke anvendes rutinemæssigt, kan anvendelse af disse overvejes, især i de tilfælde, hvor det er sandsynligt at der vil forekomme restcurarisering.

Der kan forekomme anafylaktiske reaktioner efter indgift af neuromuskulært blokerende midler. Der skal altid træffes foranstaltninger for at behandle sådanne reaktioner. Især i tilfælde af tidligere anafylaktiske reaktioner i forbindelse med neuromuskulært blokerende midler skal der udvises ekstrem forsigtighed, da der er rapporteret om allergisk krydsoverfølsomhed mellem neuromuskulært blokerende midler. Da det er kendt, at neuromuskulært blokerende midler kan udløse histaminfrigørelse både lokalt ved injektionsstedet og systemisk, bør opmærksomheden ved indgift af disse lægemidler være henledt på muligheden for pruritus og erytem ved injektionsstedet og/eller systemiske histaminoide (anafylaktoide) reaktioner. I kliniske forsøg er der kun set en lille stigning i det gennemsnitlige plasmahistaminniveau efter hurtig bolusinjektion på 0,3-0,9 mg/kg rocuroniumbromid.

Generelt er der efter langtidsanvendelse af neuromuskulært blokerende midler på intensivafdelingen set forlænget paralyse og/eller muskelsvaghed. For at undgå mulig forlængelse af den neuromuskulære blokade og/eller overdosering, er det stærkt anbefalet, at monitorere den neuromuskulære blokade under brug af muskelrelaksantia. Patienter skal ligeledes behandles tilstrækkelig med analgetika og sedativa under den neuromuskulære blokade. Derudover bør dosis af neuromuskulært blokerende midler titreres indtil effekt hos den enkelte patient. Dette bør varetages af, eller under supervision af, en erfaren læge som er bekendte med virkningen af muskelrelaksantia og med egnede neuromuskulære monitoreringsteknikker.

Myopati er rapporteret jævnligt efter længerevarende brug af ikke-depolariserende neuromuskulært blokerende midler i kombination med kortikosteroider på intensivafdelinger. Derfor skal perioden med brug af neuromuskulært blokerende midler være så kort som mulig hos patienter, som får både neuromuskulært blokerende midler og kortikosteroider.

Hvis der anvendes suxamethonium til intubation, anbefales det ikke at give rocuroniumbromid, før patienten er restitueret fra den neuromuskulære blokade, der er forårsaget af suxamethonium.

Da rocuroniumbromid altid anvendes sammen med andre lægemidler og pga. risikoen for malign hypertermi under anæstesi, selv når der ikke anvendes kendte udløsende stoffer, bør lægen kende de tidlige symptomer på, samt den bekræftende diagnose og behandling af, malign hypertermi, før der indledes anæstesi. Dyrestudier har vist, at rocuroniumbromid ikke udløser malign hypertermi. Der er i sjældne tilfælde set malign hypertermi med rocuroniumbromid ved bivirkningsovervågning efter markedsføring. Den kausale sammenhæng er imidlertid ikke påvist.

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

Sygdomme i lever og/eller galdeveje og/eller nedsat nyrefunktion

Da rocuronium udskilles i urin og galde, bør det anvendes med forsigtighed til patienter med klinisk relevant sygdom i lever og/eller galdeveje og/eller nyresvigt. Forlænget virkningsvarighed med doser på 0,6 mg/kg rocuroniumbromid er observeret hos disse patientgrupper.

Forlænget cirkulationstid

Tilstande forbundet med forlænget cirkulationstid så som kardiovaskulære sygdomme, høj alder og ødemer med deraf følgende øget fordelingsvolumen, kan bidrage til langsommere indtræden af virkning. Virkningsvarigheden kan også være forlænget på grund af reduceret plasma clearance.

Neuromuskulær sygdom

Tilsvarende andre neuromuskulært blokerende midler, skal rocuroniumbromid anvendes med største forsigtighed til patienter med neuromuskulær sygdom eller efter poliomyelitis, da reaktionen på neuromuskulære blokerende midler kan være betydelig ændret i disse situationer. Omfanget og årsagen til denne ændring varierer stærkt. Hos patienter med myastenia gravis eller med Eaton-Lamberts syndrom kan små mængder rocuroniumbromid have stor virkning. I disse situationer skal rocuroniumbromid titreres i forhold til responset.

Hypotermi

Ved kirurgi under hypotermiske forhold øges såvel virkning som virkningsvarighed af rocuroniumbromid.

Svær overvægt

Tilsvarende andre neuromuskulært blokerende midler, kan virkningsvarigheden af rocuroniumbromid og den spontane reverteringstid være forøget hos svært overvægtige patienter, hvis indgivet dosis er beregnet ud fra aktuel kropsvægt.

Forbrændinger

Man ved, at patienter med forbrændinger kan udvikle resistens over for ikke-depolariserende, neuromuskulært blokerende midler. Det anbefales derfor, at dosis titreres til respons.

Behandling med magnesiumsalte ved svangerskabsforgiftning

Ophævelse af den neuromuskulære blokade induceret af neuromuskulært blokerende lægemidler kan være forsinket eller utilfredsstillende hos patienter, der behandles med magnesiumsalte for svangerskabsforgiftning, da magnesiumsalte øger den neuromuskulære blokade. Derfor skal dosis af rocuroniumbromid reduceres til disse patienter og titreres til twitch response.

Tilstande, der kan øge virkningen af rocuroniumbromid

Hypokalæmi (f.eks. ved kraftige opkastninger, diarré og anvendelse af diuretika), hypermagnesæmi, hypocalcæmi (efter massive transfusioner), hypoproteinæmi, dehydrering, acidose, hypercapni, kakeksi.

Alvorlige elektrolytforstyrrelser, ændret pH i blodet eller dehydrering skal derfor om muligt korrigeres før indgivelse af rocuroniumbromid.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas/ampul, hvilket vil sige stort set ”natriumfrit”.

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

Følgende lægemidler har vist at have indflydelse på graden af og/eller virkningsvarigheden af ikke-depolariserende, neuromuskulært blokerende midler:

Øget virkning

* Halogenerede inhalationsanæstetika øger den neuromuskulære blokade af rocuroniumbromid. Effekten forekommer tilsyneladende kun ved vedligeholdelsesdoser (se pkt. 4.2). Revertering af blokaden med acetylcholinesterasehæmmere kan også være hæmmet
* Efter intubation med brug af suxamethonium (se pkt. 4.4)
* Langvarig brug af kortikosteroider og rocuroniumbromid på intensivafdelinger kan resultere i forlænget neuromuskulær blokade eller myopati (se pkt. 4.4 og 4.8).

Andre lægemidler

* Antibiotika: aminoglykosid- og polypeptidantibiotika, lincosamid- og acylaminopenicillin-antibiotika
* Diuretika, kinidin og isomeren kinin, magnesiumsalte, calciumkanalblokerende midler, lithiumsalte, lokal anæstetika (intravenøs lidokain og epidural bupivacain) og akut administration af phenytoin og β-receptorblokerende midler.

Recurarisering er rapporteret efter post-operativ administration af: aminoglykosider, lincosamid, polypeptid- og acylamino-penicillinantibiotika, kinidin, kinin og magnesiumsalte (se pkt. 4.4).

Nedsat virkning

* Tidligere kronisk administration af kortikosteroider, phenytoin eller carbamazepin
* Proteasehæmmere (gabexat, ulinastatin).

Varierende virkning

* Administration af andre ikke-depolariserende, neuromuskulært blokerende midler i kombination med rocuroniumbromid kan svække eller forstærke den neuromuskulære blokade afhængig af administrationsrækkefølgen og det anvendte neuromuskulært blokerende middel
* Suxamethonium indgivet efter rocuroniumbromid kan forstærke eller svække den neuromuskulært blokerende virkning af rocuroniumbromid.

Virkning af rocuroniumbromid på andre lægemidler

* Rocuroniumbromid kombineret med lidokain kan resultere i en hurtigere indsættende virkning af lidokain.

Pædiatrisk population

Ingen formelle interaktionsstudier er blevet udført. Ovenfor nævnte interaktioner for voksne og deres særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen af disse lægemidler, skal også tages i betragtning for pædiatriske patienter (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data om rocuroniumbromids effekt på fertiliteten.

Graviditet

Ingen kliniske data på eksponerede gravide er tilgængelige for rocuroniumbromid. Dyrestudier har ikke indikeret direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til graviditet, embryonatal/føtal udvikling, fødsel, eller postnatal udvikling. Forsigtighed skal udvises, når rocuroniumbromid bruges til gravide kvinder.

Kejsersnit

Til patienter, som får kejsersnit, kan rocuroniumbromid anvendes som en del af en akut induktionsteknik forudsat at der ikke forventes nogle intubationsvanskeligheder og en tilstrækkelig dosis af anæstetika er indgives eller efter en suxamethonium-faciliteret intubation.

Rocuroniumbromid, administreret i doser på 0,6 mg/kg, har vist sig at være sikkert til fødende, som får kejsersnit. Rocuroniumbromid påvirker ikke Apgar-score, den føtale muskeltonus eller den kardiorespiratoriske tilpasning. Analyser af navlesnorsblod viser, at rocuroniumbromid kun i ringe grad passerer over i placenta, hvilket ikke fører til observation af kliniske bivirkninger hos det nyfødte barn.

*Note 1*: Doser på 1,0 mg/kg er undersøgt i forbindelse med akut induktion af anæstesi, men ikke hos kejsersnit-patienter. Derfor er kun doser på 0,6 mg/kg anbefalet til denne patientgruppe.

*Note 2*: Ophævelse af den neuromuskulære blokade induceret af neuromuskulært blokerende lægemidler kan være hæmmet eller utilfredsstillende hos patienter, som får magnesiumsalte mod svangerskabsforgiftning, fordi magnesiumsalte øger den neuromuskulære blokade. Derfor skal dosis af rocuroniumbromid reduceres til disse patienter og titreres til twitch response.

Amning

Det er uvist, hvorvidt rocuroniumbromid udskilles i human modermælk. Andre lægemidler i denne klasse viser begrænset udskillelse i modermælk samt lav absorption hos spædbarnet. Dyrestudier har vist ikke signifikante niveauer af rocuroniumbromid i modermælk. Rocuroniumbromid skal kun gives til ammende kvinder, når den behandlende læge beslutter, at fordelene opvejer risiciene. Efter administration af en enkelt dosis anbefales det at undlade næste amning indtil efter 5 halveringstider af rocuronium, dvs. i ca. 6 timer.

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

Ikke mærkning.

Idet rocuroniumbromid anvendes som et supplement til den generelle anæstesi, skal de almindelige forholdsregler efter generel anæstesi tages for ambulante patienter.

**4.8 Bivirkninger**

De mest almindeligt forekommende bivirkninger inkluderer smerter/reaktioner på injektionsstedet, ændringer i vitale tegn og forlænget neuromuskulær blokade. De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger i post‑marketing overvågning er anafylaktiske og anafylaktoide reaktioner og tilhørende symptomer. Se også forklaringer under tabellen.

|  |  |
| --- | --- |
| **MedDRA****Systemorganklasse** | **MedDRA foretrukken term1** |
| Ikke almindelig/sjælden2(˂1/100 til ≥1/10.000) | Meget sjælden2(˂1/10.000) | Ikke kendt2(hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) |
| Immunsystemet |  | HypersensitivitetAnafylaktisk reaktionAnafylaktoid reaktionAnafylaktisk chokAnfylaktoidt chok |  |
| Nervesystemet |  | Slap lammelse |  |
| Øjne |  |  | Mydriasis3Fikserede pupiller3 |
| Hjerte | Takykardi |  | Kounis syndrom |
| Vaskulære sygdomme | Hypotension | Kredsløbskollaps og chokRødmen |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Bronkospasmer |  |
| Hud og subkutane væv  |  | AngioødemNældefeberUdslætErytematøst udslæt |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Muskelslaphed4Steroid myopati4 |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Ineffektivt lægemiddelNedsat virkning/terapeutisk responsØget virkning/terapeutisk responsSmerte på injektionsstedetReaktion på injektionsstedet | Ansigtsødem |  |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer | Forlænget neuromuskulær blokadeForsinket recovery fra anæstesi | Luftvejskomplikation af anæstesi |  |

1 Hyppighederne er estimeret ud fra post-marketing overvågningsrapporter og data fra den almene litteratur.

2 Eksakte hyppigheder kan ikke opnås fra post-marketing overvågningsdata. Af den grund er den rapporterede hyppighed delt over to i stedet for fem kategorier.

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

4 Efter langtidsanvendelse på intensivafdelingen.

Klasseeffekter

*Anafylaktiske reaktioner*

Omend meget sjældent, er der rapporteret om svære anafylaktiske reaktioner på neuromuskulært blokerende midler, inklusiv rocuroniumbromid. Anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner inkluderer symptomer som bronkospasme, kardiovaskulære ændringer (f.eks. hypotension, takykardi, kredsløbskollaps/chok) og kutane ændringer (f.eks. angioødem, urticaria). Disse reaktioner har i nogle tilfælde været fatale. Da disse reaktioner kan være alvorlige, skal de altid tages i betragtning, og de nødvendige forholdsregler bør altid være taget (se også pkt. 4.4).

*Histaminfrigørelse og histaminoide reaktioner*

Da det er kendt, at neuromuskulært blokerende midler kan udløse histaminfrigørelse både lokalt ved injektionsstedet og systemisk, bør opmærksomheden ved indgift af disse stoffer være henledt på muligheden for pruritus og erytema ved injektionsstedet og/eller systemiske histaminoide (anafylaktoide) reaktioner (se også under anafylaktiske reaktioner ovenfor).

I kliniske forsøg er der kun set en lille stigning i det gennemsnitlige plasmahistaminniveau efter hurtig bolusinjektion på 0,3-0,9 mg/kg rocuroniumbromid.

*Forlænget neuromuskulær blokade*

Den mest almindeligt forekommende bivirkning for gruppen af neuromuskulært blokerende midler er forlænget farmkologisk virkning ud over den nødvendige tidsperiode. Denne virkning kan variere fra svækkelse af skeletmuskulaturen til udtalt og forlænget paralyse af skeletmuskulatur som kan resultere i vejrtrækningsbesvær eller apnø.

Myopati

Myopati er rapporteret efter brug af adskillige neuromuskulært blokerende midler i kombination med kortikosteroider på intensivafdeling (se også pkt. 4.4 og 4.5).

Lokale reaktioner på injektionsstedet

Der er rapporteret om smerter ved injektion under akut induktion af anæstesi, især når patienten endnu ikke helt har mistet bevidstheden, og især når der anvendes propofol som induktionsmiddel. I kliniske forsøg blev der observeret injektionssmerter hos 16 % af de patienter, som akut fik induceret anæstesi med propofol, og hos mindre end 0,5 % af de patienter, som akut fik induceret anæstesi med fentanyl og thiopental.

Pædiatrisk population

En meta-analyse over 11 kliniske studier i pædiatriske patienter (n=704) med rocuroniumbromid (op til 1 mg/kg) viste, at takykardi var identificeret som bivirkning med en frekvens 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 fortsat kunstigt ventileres og sederes. Der er to muligheder for revertering af neuromuskulær blokade:

(1) Til voksne kan sugammadex anvendes til revertering af intens (total) og dyb blokade. Den dosis sugammadex, som skal administreres, er afhængig af niveauet af den neuromuskulære blokade.

(2) En acetylcholinesterasehæmmer (f.eks. neostigmin, edrofonium, pyridostigmin) eller sugammadex kan anvendes, når den spontante recovery starter og skal administreres i passende doser. Hvis indgift af acetylcholinesterasehæmmer ikke reverterer den neuromuskulære virkning af rocuroniumbromid, skal patienten fortsat ventileres, indtil den spontane vejrtrækning er reetableret. Gentagen indgift af acetylcholinesterasehæmmer kan være farlig.

I dyreeksperimentelle studier sås først alvorlig hæmning af den kardiovaskulære funktion og i sidste instans hjertesvigt efter indgift af en kumulativ dosis på 750 x ED90 (135 mg/kg rocuroniumbromid).

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Virkningsmekanisme

Rocuronium bromide "Noridem"(rocuroniumbromid) er et ikke-depolariserende neuromuskulært blokerende middel med kort anslagstid. Det besidder alle de karakteristiske farmakologiske egenskaber for denne type lægemiddel (kurarelignende). Det virker ved kompetitiv hæmning af de nikotine kolinerge receptorer i den motoriske endeplade. Denne virkning modvirkes af acetylcholinesterasehæmmere som neostigmin, edrofonium og pyridostigmin.

Farmakodynamisk virkning

ED90 (den dosis, der fremkalder 90 % reduktion af twitch-responset i tommelfingeren til stimulering af nervus ulnaris) ved intravenøs anæstesi er ca. 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 varighed (varigheden mellem administrationstidspunktet og indtil revertering hvor twitch-højden har nået 25 % af kontrolhøjden) med en dosis rocuroniumbromid på 0,6 mg/kg er 30-40 minutter. Den totale varighed (tiden indtil spontan revertering hvor twitch-højden har nået 90 % af kontrolhøjden) er 50 minutter. Gennemsnitstiden for spontan revertering til et twitch-respons på 25 % til 75 % af kontrolhøjden efter en bolusdosis på 0,6 mg/kg rocuroniumbromid er 14 minutter. Ved lavere doser på 0,3-0,45 mg/kg rocuroniumbromid (1-1,5 x ED90), indsætter virkningen langsommere og varigheden er kortere. Ved en højere dosis på 2 mg/kg er virkningens varighed 110 minutter.

Intubation under rutinemæssig anæstesi

Der kan opnås passende intuberingsforhold hos næsten alle patienter i løbet af 60 sekunder efter intravenøs indgift af en dosis på 0,6 mg/kg rocuroniumbromid (2 x ED90 ved intravenøs anæstesi). Hos 80 % af disse patienter er intubationsforholdene endda fortræffelige. I løbet af 2 minutter efter indgift af denne dosis indtræder en generel muskelparalyse, der er tilstrækkelig til alle procedurer. Ved indgift af 0,45 mg/kg rocuroniumbromid opnås tilfredsstillende intubationsforhold efter 90 sekunder.

Akut induktion

Ved akut induktion af anæstesi med propofol eller fentanyl/thiopental nås passende intubationsforhold i løbet af 60 sekunder hos henholdsvis 93 % og 96 % af patienterne efter indgift af en dosis på 1,0 mg/kg rocuroniumbromid. I disse grupper vurderes 70 % af intubationsforholdene som fremragende. Den kliniske varighed med denne dosis nærmer sig 1 time, hvorefter den neuromuskulære blokade sikkert kan reverteres. Efter indgift af en dosis på 0,6 mg/kg rocuroniumbromid nås passende intubationsforhold i løbet af 60 sekunder hos 81 % og 75 % af patienterne under anvendelse af akut induktionsteknik med hhv. propofol eller fentanyl/thiopental.

Pædiatrisk population

Den gennemsnitlige anslagstid hos spædbørn, småbørn og børn efter en intubationsdosis på 0,6 mg/kg er lidt kortere end hos voksne. En sammenligning indenfor den pædiatriske aldersgruppe viste, at den gennemsnitlige anslagstid hos nyfødte og unge (1 min.) er lidt længere end hos spædbørn, småbørn og børn (henholdsvis 0,4; 0,6 og 0,8 min.). Varigheden af relaksationen og reverteringstiden tenderer til at være kortere for børn sammenlignet med spædbørn og voksne. En sammenligning indenfor den pædiatriske aldersgruppe viste også, at den gennemsnitlige tid til tilbagevenden af T3 var forlænget for nyfødte og spædbørn (henholdsvis 56,7 min. og 60,7 min.) sammenlignet med småbørn, børn og unge (henholdsvis 45,4; 37,6 og 42,9 min.).

**Gennemsnitlig (SD) anslagstid og klinisk varighed efter en initial intubationsdosis\* på 0,6 mg/kg rocuroniumbromid under (vedligeholdelse) anæstesi med sevofluran/nitrogenoxid og isofluran/nitrogenoxid (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 måneder – 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 |

\* Dosis af rocuronium indgivet indenfor 5 sekunder

\*\* Beregnet fra endt indgivelse af rocuroniumbromids intubationsdosis

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

Virkningsvarigheden for vedligeholdelsesdoser på 0,15 mg/kg rocuroniumbromid kan i nogen grad være forlænget under enfluran- og isoflurananæstesi hos geriatriske patienter og hos patienter med lever- eller nyresygdom (ca. 20 minutter) sammenlignet med patienter med normalt fungerende udskillelsesorganer under intravenøs anæstesi (ca. 13 minutter) (se pkt. 4.2). Ved gentagne vedligeholdelsesdoser i henhold til anbefalingerne er der ikke observeret nogen ophobet virkning (progressiv forlængelse af virknings­varigheden).

På intensivafdelingen

Efter langvarig kontinuerlig infusion på intensivafdelingen afhænger tiden til tilbagevenden af train of four-ratio til 0,7 af dybden af den neuromuskulære blokade ved slutningen af infusionen. Efter kontinuerlig infusion i 20 timer eller mere er median-tiden (interval) for tilbagevenden af T2 ved train of four-stimulation (TOF) og tilbagevenden af train of four-ratio (TOF) på 0,7 mellem ca. 1,5 (1-5) timer hos patienter uden multiple organsvigt og 4 (1-25) timer hos patienter med multiple organsvigt.

Kardiovaskulær kirurgi

Hos patienter, der gennemgår kardiovaskulær kirurgi, er de mest almindelige kardiovaskulære ændringer ved indtræden af maksimal blokade efter en dosis på 0,6-0,9 mg/kg rocuroniumbromid en let og klinisk ubetydelig stigning i hjertefrekvensen på op til 9 % og en stigning i middel arterieblodtryk på op til 16 % i forhold til kontrolværdierne.

Revertering af muskelafslapning

Virkningen af rocuroniumbromid kan modvirkes enten af sugammadex eller acetylkolinesterasehæmmere (neostigmin, pyridostigmin eller edrophonium). Sugammadex kan gives som rutinemæssig revertering (ved 1-2 post-tetanic counts til genetablering af T2) eller øjeblikkelig revertering (3 minutter efter administration af rocuroniumbromid). Acetylkolinesterasehæmmere kan administreres ved genetablering af T2 eller ved første tegn på klinisk bedring.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Efter intravenøs indgift af en enkelt bolusdosis rocuroniumbromid forløber plasmakoncentrationen i tre eksponentielle faser. Hos voksne er den gennemsnitlige halveringstid (95 % CI) i elimineringen 73 (66-80) minutter, fordelingsvolumen ved steady-state er 203 (193-214) ml/kg og plasma-clearance er 3,7 (3,5-3,9) ml/kg/min.

Rocuroniumbromid udskilles i urin og galde. Udskillelsen i urinen er ca. 40 % i løbet af 12-24 timer. Efter injektion af en dosis radioaktivt mærket rocuroniumbromid er udskillelsen af radioaktiviteten ca. 47 % i urin og 43 % i fæces efter 9 dage. Ca. 50 % genfindes som uændret rocuronium.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken af rocuroniumbromid i pædiatriske patienter (n=146) i alderen fra 0 til 17 år er evalueret ved brug af en populationsanalyse af poolede farmakokinetiske datasæt fra to kliniske studier, hvor der blev induceret anæstesi med sevofluran og blev vedligeholdt med isofluran/nitrogenoxid. Alle farmakokinetiske parametre viste sig at være lineært proportionale med kropsvægt, hvilket blev illustreret ved en ens clearance (liter/time/kg). Distributionsvolumenet (liter/kg) og eliminationshalveringstiden (timer) falder med alderen (år). De farmakokinetiske parametre for typiske pædiatriske patienter indenfor hver aldersgruppe er opsummeret i nedenstående tabel:

**Estimerede farmakokinetiske parametre (middelværdi [SD] af rocuroniumbromid i typiske pædiatriske patienter under sevofluran og nitrogenoxid (induktion) og isofluran/nitrogenoxid (vedligeholdelsesanæstesi)**

|  |  |
| --- | --- |
| Farmakokinetisk parameter | Patienternes alder |
| Fuldbårne nyfødte(0-27 dage) | Spædbørn(28 dage – 2 måneder) | Småbørn(3-23 måneder) | Børn(2-11 år) | Unge (12-17 år) |
| Cl (liter/kg/time) | 0,31(0,07) | 0,30 (0,08) | 0,33 (0,10) | 0,35 (0,09) | 0,29 (0,14) |
| Distributionsvolumen(liter/kg) | 0,42(0,06) | 0,31 (0,03) | 0,23 (0,03) | 0,18 (0,02) | 0,18 (0,01) |
| t1/2 β (time) | 1,1 (0,2) | 0,9 (0,3) | 0,8 (0,2) | 0,7 (0,2) | 0,8 (0,3) |

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

I kontrollerede studier var plasma-clearance hos geriatriske patienter og hos patienter med nyresvigt reduceret; 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 plasma-clearance var reduceret med 1 ml/kg/min. (se pkt. 4.2).

På intensivafdelingen

Når lægemidlet gives som en kontinuerlig infusion for at lette den mekaniske ventilering i en periode på 20 timer eller mere, er den gennemsnitlige eliminationshalveringstid og det gennemsnitlige fordelingsvolumen ved steady‑state forøget. Der er fundet stor variation mellem patienterne i kontrollerede kliniske forsøg i forhold til arten og omfanget af (multipelt) organsvigt og patienternes tilstand. Hos patienter med multipelt organsvigt er der fundet en gennemsnitlig (±SD) eliminationshalveringstid på 21,5 (±3,3) timer, et fordelingsvolumen ved steady-state på 1,5 (±0,8) l/kg og en plasma-clearance på 2,1 (±0,8) ml/kg/min.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I non-kliniske studier blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i tilstrækkelig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Der findes ingen ordentlig dyremodel, der kan efterligne den normalt ekstremt komplekse kliniske situation, som intensivpatienter befinder sig i. Derfor er sikkerheden ved Rocuronium bromide "Noridem" ved brug til at lette mekanisk ventilering på intensivafdelingen, hovedsagligt baseret på resultater fra kliniske forsøg.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

* natriumacetattrihydrat
* natriumchlorid
* iseddikesyre
* vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Rocuronium bromide "Noridem"er fysisk uforenelig med opløsninger af følgende lægemidler: amphotericin, amoxicillin, azathioprin, cefazolin, cloxacillin, dexamethason, diazepam, enoximon, erythromycin, famotidin, furosemid, hydrokortisonnatriumsuccinat, insulin, methohexital, methylprednisolon, prednisolonnatriumsuccinat, thiopental, trimethoprim og vancomycin. Rocuronium bromide "Noridem"er også uforenelig med sojabønneolie.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Hvis Rocuronium bromide "Noridem"indgives via den samme infusionsslange, som også anvendes til andre lægemidler, er det vigtigt, at denne infusionsslange skylles tilstrækkeligt (f.eks. med 0,9 % NaCl) mellem indgivelse af Rocuronium bromide "Noridem"og lægemidler, for hvilke der er påvist uforligelighed med Rocuronium bromide "Noridem", eller for hvilke der ikke er konstateret forligelighed med Rocuronium bromide "Noridem".

**6.3 Opbevaringstid**

Glasampul: 30 måneder

Hætteglas: 24 måneder

Plastikampul: 30 måneder

Rocuronium bromide "Noridem"indeholder ikke konserveringsmidler og skal anvendes umiddelbart efter åbning af hætteglasset eller ampullen.

Det fortyndede produkt (se pkt. 6.6) er fysisk og kemisk stabilt i op til 72 timer ved 28 °C – 32 °C eller 72 timer ved 2 °C – 8 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes umiddelbart efter fortynding. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiden og -betingelserne før brug brugerens ansvar og bør normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C – 8 °C, medmindre fortyndingen er sket under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

Opbevares i køleskab (2 ºC – 8 ºC).

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hætteglas (type I) med kapacitet >6 ml (indeholdende 5 ml opløsning) med gummiprop og aluminiumskapsel med vippelåg i plastik.

Glasampuller (type I) med kapacitet ≥5 ml (indeholdende 5 ml opløsning).

Polypropylen-ampuller på 5 ml.

Lægemidlet leveres i kartoner med 10 eller 50 hætteglas og kartoner med 10 eller 50 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Der er udført studier af forligelighed med følgende infusioner: Rocuronium bromide "Noridem" i nominelle koncentrationer på 0,5 mg/ml og 2 mg/ml er forligeligt med 0,9 % NaCl, 5 % glucose, 5 % glucose i 0,9 % NaCl, sterilt vand til injektionsvæsker, Ringer-laktat og Haemaccel. Indgivelsen skal påbegyndes umiddelbart efter blanding og være afsluttet inden for 24 timer.

Kun til engangsbrug.

For at mindske risikoen for fragmentering skal hætteglassene bringes til stuetemperatur, inden der prikkes hul på dem.

Ubrugte opløsninger skal kasseres.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Noridem Enterprises Ltd.

Evagorou & Makariou

Mitsi Building 3, Office 115

1065 Nicosia

Cypern

**Repræsentant**

FrostPharma AB

Berga backe 2

182 53 Danderyd

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

71946

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. februar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-