

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Esmeron 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml Esmeron inneholder 10 mg rokuroniumbromid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

pH 3,8 – 4,2

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

Muskelrelaksasjon ved generell anestesi hos voksne og barn (fra nyfødte til ungdom (0 til <18 år)), særlig når det er ønskelig med raskt innsettende effekt.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Som andre neuromuskulære blokkere skal Esmeron bare administreres av, eller administreringen overvåkes av, erfarne klinikere som er kjent med virkning og bruk av disse legemidlene.

Som andre neuromuskulære blokkere skal Esmeron doseres individuelt. Ved beregning av dosen må følgende tas i betraktning: Anestesimetode, forventet varighet av inngrepet, hvilken sedasjonsmetode som anvendes, potensielle interaksjoner med legemidler som administreres samtidig og pasientens allmenntilstand. En hensiktsmessig neuromuskulær monitoreringsteknikk anbefales for å evaluere neuromuskulær blokkade og reversering.

Inhalasjonsanestetika forsterker den neuromuskulære blokkerende effekten av rokuroniumbromid. Imidlertid blir denne forsterkningen først klinisk relevant når de inhalerte stoffene i løpet av anestesi-perioden har nådd den vevskonsentrasjonen som er nødvendig for interaksjonen. Som en følge av dette bør den administrerte mengde Esmeron justeres ved å gi lavere vedlikeholdsdoser med lengre intervall, eller ved å bruke lavere infusjonshastighet ved langvarige prosedyrer (lenger enn 1 time) under inhalasjonsanestesi (se pkt. 4.5).

Til voksne pasienter kan følgende doseringsanbefalinger være en generell retningslinje for trakeal intubering og muskelrelaksasjon for korte til langvarige kirurgiske prosedyrer.

### ***Kirurgiske prosedyrer***

#### Trakeal intubering:

Standard intubasjonsdose rokuroniumbromid ved rutineanestesi er 0,6 mg.kg<sup>-1</sup>. Adekvate intuberingsforhold oppnås deretter innen 60 sekunder hos nesten alle pasienter. For å underlette trakeal intubering under "crash intubering" anbefales en dose på 1,0 mg.kg<sup>-1</sup>. Også her oppnås adekvate intuberingsforhold innen 60 sekunder hos nesten alle pasienter. Hvis en dose på 0,6 mg.kg<sup>-1</sup> brukes ved "crash" intubering, anbefales det å intubere pasienten 90 sekunder etter at rokuroniumbromid er administrert.

### Vedlikeholdsdosering:

Den anbefalte vedlikeholdsdosen av rokuroniumbromid er  $0,15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ . Ved langvarig inhalasjonsanestesi bør denne reduseres til  $0,075 - 0,1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ . Vedlikeholdsdosen bør helst gis når «twitch height» er kommet tilbake til 25 % av «control twitch height», eller 2-3 utslag på TOF-monitor.

### Kontinuerlig infusjon:

Hvis rokuroniumbromid administreres som kontinuerlig infusjon anbefales det å gi en bolusdose på  $0,6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  og deretter å starte infusjonen når motoriske impulser begynner å komme tilbake. Infusjonshastigheten bør justeres slik at man opprettholder «twitch response» ved 10 % av «control twitch height», eller 1-2 utslag på TOF-monitor. Den nødvendige infusjonshastigheten for å opprettholde adekvat neuromuskulær blokade på dette nivået hos voksne som får infusjonsanestesi, varierer fra  $0,3 - 0,6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  og under inhalasjonsanestesi fra  $0,3 - 0,4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ . Vedvarende monitorering av den neuromuskulære blokade anbefales fordi den nødvendige infusjonshastigheten vil variere fra pasient til pasient og er avhengig av hvilken anestesimetode som anvendes.

### Pediatrik populasjon:

Til nyfødte (0 – 27 dager), spedbarn (28 dager til 2 måneder), små barn (3 – 23 måneder), barn (2 – 11 år) og ungdom (12 – 17 år) er den anbefalte intubasjonsdose ved rutineanestesi og vedlikeholdsdosering lik den som anbefales til voksne, dvs.  $0,6 \text{ mg/kg}$  som intubasjonsdose og  $0,15 \text{ mg/kg}$  som vedlikeholdsdose. Effekten av en standard intubasjonsdose kan variere i forskjellige aldersgrupper og mellom individer, men som hos voksne, oppnås adekvate intuberingsforhold innen 60 sekunder hos nesten alle pediatriske pasienter.

Effekten av én enkel intubasjonsdose vil likevel være lengre hos nyfødte og spedbarn enn hos barn (se pkt. 5.1).

Infusjonshastigheten ved kontinuerlig infusjon hos pediatriske pasienter er den samme som for voksne ( $0,3-0,6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ), med unntak av barn (2-11 år). Hos 2-11 år gamle barn kan en høyere infusjonshastighet være nødvendig.

Til barn (2-11 år) anbefales derfor samme initiale infusjonshastighet som til voksne, og denne bør deretter justeres under prosedyren for å opprettholde «twitch response» ved 10 % av «control twitch height» eller 1 – 2 utslag på TOF – monitor.

Erfaringen med bruk av rokuroniumbromid ved «crash» intubering av pediatriske pasienter er begrenset. Rokuroniumbromid anbefales derfor ikke for å underlette trakeale intuberingsforhold ved «crash» intubering av pediatriske pasienter.

### Eldre og pasienter med sykdommer i lever og/eller galleveier og/eller nedsatt nyrefunksjon:

Standard intubasjonsdose for eldre og pasienter med sykdommer i lever og/eller galleveier og/eller nedsatt nyrefunksjon under rutineanestesi er  $0,6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ . En dose på  $0,6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  bør overveies ved «crash» intubering til pasienter der man forventer en forlenget virketid. Uansett anestesiteknikk er anbefalt vedlikeholdsdose for disse pasientene  $0,075 - 0,1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , og den anbefalte infusjonshastigheten er  $0,3 - 0,4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  (se «Kontinuerlig infusjon»). (Se også pkt. 4.4)

### Overvektige og tykke pasienter:

Når rokuroniumbromid brukes til overvektige eller tykke pasienter (definert som en kroppsvekt på 30 % eller mer over ideell kroppsvekt) bør dosen reduseres i forhold til beregnet ideell kroppsvekt.

### Administrasjonsmåte

Rokuroniumbromid administreres intravenøst enten som en bolusdose eller som kontinuerlig infusjon (se pkt. 6.6).

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor rokuronium, bromidionet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Fordi rokuroniumbromid lammer åndedrettsmuskulaturen er kunstig ventilasjon obligatorisk for pasienter som behandles med legemidlet inntil adekvat spontan respirasjon er gjenopprettet. Som for alle neuromuskulære blokkere er det viktig å forvente vanskeligheter med intubasjon, særlig når det blir brukt som en del av en «crash intubering». I de tilfeller der problemer med intuberingen medfører et klinisk behov for en umiddelbar reversering av en rokuroniumindusert neuromuskulær blokkade, bør bruk av sugammadex overveies.

Som med andre neuromuskulære blokkere har restkurarisering vært rapportert for Esmeron. For å hindre komplikasjoner som et resultat av restkurarisering anbefales det å ekstubere pasienten først etter at den neuromuskulære blokaden er tilstrekkelig reversert. Geriatiske pasienter (65 år eller eldre) kan ha økt risiko for forlenget neuromuskulær blokkade. Andre faktorer som kan forårsake restkurarisering etter ekstubering i den postoperative fasen (slik som legemiddelinteraksjoner eller pasientens tilstand) bør også tas i betraktning. Dersom det ikke brukes som standard klinisk praksis, bør bruk av midler som kan reversere blokaden (som sugammadex eller kolinesterasehemmere) overveies, spesielt i de tilfellene der det er mer sannsynlig at restkurarisering kan forekomme.

Anafylaktiske reaksjoner kan forekomme etter administrering av neuromuskulære blokkere. Forholdsregler for å behandle slike tilfeller må alltid tas. Særlige forholdsregler må tas dersom man kjenner til tidligere anafylaktiske reaksjoner på neuromuskulære blokkere fordi kryssreaksjoner har vært rapportert.

Ved langtidsbruk av neuromuskulære blokkere under intensivbehandling, er det generelt rapportert forlenget paralyse og/eller svakhet i skjelettmuskulaturen. Det anbefales sterkt å overvåke neuromuskulær transmisjon under bruk av neuromuskulære blokkere for å forhindre mulig forlengelse av neuromuskulær blokkade og/eller overdose. Pasientene bør i tillegg få tilstrekkelig smertelindrende og sederende behandling. Neuromuskulære blokkere skal dessuten titreres til effekt hos den enkelte pasient under tilsyn av erfarne leger som er kjent med virkninger og bruk av egnede neuromuskulære overvåkingsmetoder.

Ved langtidsbruk av andre ikke-depolariserende neuromuskulære blokkere i kombinasjon med kortikosteroider under intensivbehandling, har myopati ofte blitt rapportert. Bruken av neuromuskulære blokkere bør derfor begrenses til så kort tid som mulig hos pasienter som får både neuromuskulære blokkere og kortikosteroider.

Dersom suksametonium blir brukt til intubering bør administrering av Esmeron utsettes inntil pasienten er klinisk reversert fra den neuromuskulære blokaden indusert av suksametonium.

Fordi rokuroniumbromid alltid brukes sammen med andre legemidler, og på grunn av risikoen for malign hypertermi under anestesi, selv i fravær av kjente triggerfaktorer, bør leger være klar over de tidlige symptomene, bekreftende diagnose og behandling av malign hypertermi før anestesi innledes. Dyrestudier har vist at rokuroniumbromid ikke er en triggerfaktor for malign hypertermi. Sjeldne tilfeller av malign hypertermi ved bruk av Esmeron har blitt observert ved overvåkning etter markedsføring. Årsakssammenhengen er imidlertid ikke påvist.

## **Følgende tilstander kan influere på rokuroniumbromids farmakokinetikk og/eller farmakodynamikk:**

### *Sykdommer i lever og/eller galleveier og nyresvikt*

Fordi rokuroniumbromid skilles ut i urin og galle bør det brukes med forsiktighet til pasienter med klinisk signifikante lever og/eller gallesykdommer og/eller nedsatt nyrefunksjon. I disse pasientgruppene har man observert forlenget virketid med doser på 0,6 mg.kg<sup>-1</sup>.

### *Forlenget sirkulasjonstid*

Tilstander som assosieres med forlenget sirkulasjonstid, f.eks. høy alder, kardiovaskulære sykdommer og ødemer som resulterer i økt distribusjonsvolum, kan føre til lengre anslagstid. Virketiden kan også forlenges på grunn av redusert plasmaclearance.

### *Neuromuskulær sykdom*

Som andre neuromuskulære blokkere må rokuroniumbromid brukes med største forsiktighet til pasienter med neuromuskulær sykdom eller etter poliomyelitt fordi responsen på neuromuskulær blokade kan være svært endret i slike tilfeller. Hvor stor endring og i hvilken retning den går, kan variere veldig. Hos pasienter med myasthenia gravis eller myastenisk (Eaton Lambert) syndrom kan små doser ha kraftig effekt og rokuroniumbromid bør titreres til respons.

### *Hypotermi*

Ved operasjon under hypotermi vil effekten av den neuromuskulære blokade økes og virketiden forlenges.

### *Fedme*

Som andre neuromuskulære blokkere kan rokuroniumbromid gi forlenget virketid og forlenget spontan reverseringstid hos tykke pasienter når dosen blir beregnet i forhold til den virkelige kroppsvekten.

### *Brannskader*

Pasienter med brannskader utvikler resistens mot ikke-depolariserende neuromuskulære blokkere. Det anbefales at dosen titreres til respons.

## **Tilstander som kan øke effekten av rokuroniumbromid**

Hypokalemi (f.eks. etter kraftig oppkast, diaré og diuretikaterapi), hypermagnesemi, hypokalsemi (etter massive transfusjoner), hypoproteinemi, dehydrering, acidose, hyperkapni, kakeksi.

Store elektrolyttforstyrrelser, endret blod-pH eller dehydrering bør derfor korrigeres hvis mulig.

På grunn av fare for uforlikelighet må forsiktighet utvises ved samtidig bruk av andre legemidler via samme kanyle, se pkt. 6.2.

### Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Følgende legemidler har vist seg å influere på grad og/eller varighet av effekt av ikke-depolariserende neuromuskulære blokkere.

### Økt effekt:

- Halogenerte inhalasjonsanestetika potenserer den neuromuskulære blokaden med Esmeron. Effekten blir først merkbar ved vedlikeholdsdosering (se pkt. 4.2). Reversering av blokaden med kolinesterasehemmere kan også bli forhindret.
- Etter intubering med suksametonium (se pkt. 4.4)

- Bruk av kortikosteroider og Esmeron samtidig over en lang periode under intensivbehandling kan forårsake forlenget neuromuskulær blokkade eller myopati (se pkt. 4.4 og 4.8).

#### Andre legemidler:

- Antibiotika: aminoglykosider, linkosamid og polypeptidantibiotika, acylaminopenicillinantibiotika
- Diuretika, kinidin og dens isomer kinin, magnesiumsalter, kalsiumblokkere og litiumsalter, lokalanestetika (lidokain iv, bupivakain epidural)
- Akutt administrering av fenytoin eller  $\beta$ -blokkerende midler.

Rekurransering har vært rapportert etter postoperativ administrering av: aminoglykosider, linkosamid, polypeptid og acylaminopenicillinantibiotika, kinidin, kinin og magnesiumsalter (se pkt. 4.4).

#### Nedsatt effekt:

- Tidligere kronisk administrering av fenytoin eller karbamazepin
- Proteasehemmere (gabexate, ulinastatin)
- Akutt administrering av  $\beta$ -blokkerende midler

#### Variabel effekt:

- Administrering av andre ikke-depolariserende neuromuskulære blokkere i kombinasjon med Esmeron kan føre til svekket eller forsterket neuromuskulær blokkade avhengig av rekkefølgen av administrering og hvilken neuromuskulær blokker som er brukt.
- Suksametonium som er gitt etter administrering av Esmeron kan føre til forsterket eller svekket neuromuskulær blokkerende effekt av Esmeron.

#### **Effekt av Esmeron på andre legemidler:**

Esmeron kombinert med lidokain kan resultere i en raskere anslagstid for lidokain.

#### Pediatrik populasjon:

Ingen formelle interaksjonsstudier er utført. De overfor nevnte interaksjoner som gjelder for voksne, og deres spesifikke advarsler og forhåndsregler ved bruk (se pkt. 4.4), bør også tas i betraktning hos pediatriske pasienter.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

For rokuroniumbromid foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp og/eller embryo/fosterutvikling og/eller fødsel og/eller postnatal utvikling. Forsiktighet må utvises ved forskrivning til gravide kvinner.

#### Keisersnitt

Esmeron kan brukes som en del av en rask induksjonsmetode ("crash intubering") hos pasienter som gjennomgår keisersnitt, forutsatt at ingen intuberingsvansker forventes og en tilstrekkelig dose anestesimiddel gis, eller etter intubering ved hjelp av suksametonium. Esmeron administrert i doser på  $0,6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  er vist å være trygt hos fødende som gjennomgår keisersnitt. Esmeron påvirker ikke Apgar-score, muskeltonus eller kardiorespiratorisk tilpasning hos nyfødte. Blodprøver fra navlestrengen viser at Esmeron går over i placenta kun i en begrenset grad som ikke medfører noen observerte kliniske bivirkninger hos den nyfødte.

Merknad 1: doser på  $1,0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  har blitt undersøkt ved rask induksjonssekvens under anestesi, men ikke hos keisersnittpasienter. Derfor er kun doser på  $0,6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  anbefalt hos denne pasientgruppen.

Merknad 2: reversering av neuromuskulær blokkade induert av neuromuskulære blokkere kan hemmes eller være utilstrekkelig hos pasienter som får magnesiumsalter mot svangerskapsforgiftning, fordi

magnesiumsalter forsterker den neuromuskulære blokaden. Esmerondosen hos disse pasientene bør derfor reduseres og titreres til ”twitch response”.

#### Amming

Det er ukjent om Esmeron skilles ut i morsmelk. Dyrestudier har vist ikke-signifikante nivåer av Esmeron i morsmelk. Esmeron skal bare gis til ammende kvinner når behandlende lege bestemmer at fordelene oppveier risikoen. Etter administrering av en enkelt dose, er det anbefalt å avstå fra neste amming i fem halveringstider for eliminasjon av rokuroniumbromid, dvs. omtrent 6 timer.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

Siden Esmeron brukes i forbindelse med generell anestesi, skal ambulante pasienter ta de vanlige forholdsregler som gjelder etter generell anestesi.

#### **4.8 Bivirkninger**

De bivirkningene som forekommer vanligst inkluderer reaksjon/smerte på injeksjonsstedet, endringer i vitale tegn og forlenget neuromuskulær blokade. De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene under overvåking etter markedsføring er ”anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner” og assosierte symptomer. Se også forklaringene under tabellen.

MedDRA Organklasser	Foretrukket betegnelse <sup>a</sup>		
	Mindre vanlige/Sjeldne <sup>b</sup> ( $<1/100$ , $>1/10\ 000$ )	Svært sjeldne ( $<1/10\ 000$ )	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert anafylaktisk og anafylaktoid reaksjon anafylaktisk og anafylaktoid sjokk	
Nevrologiske sykdommer		Lett paralyse	
Hjertesykdommer	Takykardi		Kounis syndrom
Karsykdommer	Hypotensjon	Sirkulatorisk kollaps og sjokk Rødme	
Sykdommer i respirasjonsorganene, thorax og mediastinum		Bronkospasme	
Hud- og underhudssykdommer		Angioneurotisk ødem Urtikaria Utslett Erytematøst utslett	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskulær svakhet <sup>c</sup> Steroid myopati <sup>c</sup>	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Manglende effekt Redusert effekt/terapeutisk respons Økt effekt/terapeutisk respons Smerte på injeksjonsstedet Reaksjon på injeksjonsstedet	Ansiktsødem	

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Forlenget neuromuskulær blokkade Forsinket rekonvalesens etter anestesi	Luftveiskomplikasjoner av anestesi	
---	--	------------------------------------	--

<sup>a</sup> Frekvensene er estimater utledet av samlerapporter for bivirkninger etter markedsføring og data fra generell litteratur

<sup>b</sup> Overvåkingsdata etter markedsføring kan ikke gi presise insidenstall. På grunn av dette er rapporteringsfrekvensene fordelt over tre heller enn fem kategorier.

<sup>c</sup> Etter langtidsbruk ved intensivbehandling.

MedDRA versjon 8.1

### *Anafylaksi*

Sjeldne, alvorlige anafylaktiske reaksjoner har vært rapportert ved bruk av neuromuskulære blokker inkludert Esmeron.

Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner er: bronkospasme, kardiovaskulære forandringer (f.eks. hypotensjon, takykardi, sirkulatorisk kollaps – sjokk), og hudforandringer (f.eks. angioødem, urtikaria). Disse reaksjonene har i noen tilfeller vært fatale. På grunn av den mulige alvorlighetsgraden ved disse reaksjonene skal man alltid anta at de kan forekomme og ta de nødvendige forholdsregler.

Fordi neuromuskulære blokkere er kjent for å kunne inducere histaminfrisetting både lokalt på injeksjonsstedet og systemisk bør man alltid ta hensyn til en mulig forekomst av kløe og erytematøse reaksjoner på injeksjonsstedet og/eller generelle histaminrelaterte (anafylaktoide) reaksjoner (se også under anafylaktiske reaksjoner ovenfor) når man administrerer disse legemidlene.

I kliniske studier er det bare vist en lett økning i plasmahistaminnivået etter hurtig administrering av bolusdoser med rokuroniumbromid på 0,3 - 0,9 mg.kg<sup>-1</sup>.

### *Forlenget neuromuskulær blokkade*

Den hyppigst rapporterte bivirkning for ikke-depolariserende blokkerende midler som klasse består av en forlengelse av legemidlets farmakologiske virkning utover den nødvendige tidsperioden. Dette kan variere fra svakhet i skjelettmuskulatur til forsterket og forlenget lammelse av skjelettmuskulatur som kan resultere i respirasjonsinsuffisiens og apné.

### *Myopati*

Myopati er rapportert etter bruk av flere ulike neuromuskulære blokkere i intensivbehandling i kombinasjon med kortikosteroider (se pkt. 4.4).

### *Lokal reaksjon på injeksjonsstedet*

Under "crash" intubering har det vært rapportert smerte på injeksjonsstedet, særlig når pasienten ikke helt har mistet bevisstheten og særlig når propofol har vært brukt for å inducere anestesi. I kliniske studier har smerte på injeksjonsstedet vært rapportert hos 16 % av pasientene som gjennomgikk "crash" intubering med propofol og i mindre enn 0,5 % av dem som får fentanyl og tiopental.

### *Pediatrik populasjon*

I en metaanalyse av 11 kliniske studier med rokuroniumbromid (opp til 1 mg.kg<sup>-1</sup>) hos pediatrik pasienter (n = 704) ble takykardi påvist som en bivirkning med en hyppighetsgrad på 1,4 %.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## 4.9 Overdosering

Ved eventuell overdosering og forlenget neuromuskulær blokade skal pasienten fortsatt være kunstig ventilert og få behandling med sedativa. I en slik situasjon foreligger det to muligheter for reversering av den neuromuskulære blokaden: (1) Sugammadex kan benyttes hos voksne for reversering av fullstendig og dyp blokade. Sugammadexdosen som administreres avhenger av graden av den neuromuskulære blokaden. (2) En kolinesterasehemmer (f.eks. neostigmin, edrofonium, pyridostigmin) eller sugammadex kan benyttes straks den spontane restitueringen starter og bør administreres i passende dose. Hvis administrering av kolinesterasehemmer ikke fører til en reversering av den neuromuskulære blokade, må kunstig ventilasjon opprettholdes til pasienten puster ved egen hjelp. Gjentatt dosering av kolinesterasehemmer kan være farlig.

I dyrestudier ble det ikke vist alvorlig svekkelse av kardiovaskulære funksjoner som til slutt kan føre til sirkulasjonssvikt før en kumulativ dose på 750 x ED90 (135 mg.kg<sup>-1</sup> rokuroniumbromid) ble gitt.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Perifert virkende muskelrelaksantia, ATC-kode M03A C09

#### Virkningsmekanisme:

Rokuroniumbromid er et ikke-depolariserende muskelrelaksantium med hurtig anslag og middels lang virketid. Det innehar alle de farmakologiske effektene som er karakteristisk for denne legemiddelgruppen (kurariforme).

Det virker ved kompetitiv hemning av nikotinreseptorer på den motoriske endeplate. Denne effekten motvirkes av kolinesterasehemmere som neostigmin, edrofonium og pyridostigmin.

#### Farmakodynamiske effekter:

ED90 (den nødvendige dose for å oppnå 90 % undertrykkelse av «twitch response» for tommelen ved stimulering av ulnarnerven) under intravenøs anestesi er tilnærmet 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> rokuroniumbromid. ED95 hos spedbarn er lavere enn hos voksne og barn (henholdsvis 0,25, 0,35 og 0,40 mg.kg<sup>-1</sup>). Klinisk varighet (varighet til spontan reversering til 25 % av «control twitch height») med 0,6 mg.kg<sup>-1</sup> rokuroniumbromid er 30 til 40 minutter. Den totale varighet (varighet til spontan reversering til 90 % av «control twitch height») er 50 minutter. Gjennomsnittlig tid til spontan reversering av «twitch response» fra 25 til 75 % (reverseringsindeks) etter en bolusdose på 0,6mg.kg<sup>-1</sup> er 14 minutter. Med lavere doser på 0,3 - 0,45 mg.kg<sup>-1</sup> (1 - 1½ x ED90) blir anslagstiden lenger og varigheten kortere. Med høye doser på 2 mg.kg<sup>-1</sup> er klinisk varighet 110 minutter.

#### *Intubering under rutineanestesi*

Innen 60 sekunder etter intravenøs administrering av en dose rokuroniumbromid på 0,6 mg.kg<sup>-1</sup> (2X ED90 under intravenøs anestesi), kan adekvate intuberingsforhold oppnås hos nesten alle pasienter. Generell muskelparalyse som er adekvat for enhver prosedyre er etablert innen 2 minutter. Etter administrasjon 0,45 mg.kg<sup>-1</sup> rokuroniumbromid er akseptable intuberingsforhold til stede etter 90 sekunder.

#### *“Crash” intubering (Rapid Sequence Induction)*

Ved ”crash” intubering med propofol eller fentanyl/tiopental anestesi oppnås adekvate intuberingsforhold innen 60 sekunder hos henholdsvis 93 % og 96 % av pasientene etter en dose på 1,0 mg.kg<sup>-1</sup>. Herav klassifiseres 70 % som utmerket. Den kliniske varigheten med denne dosen nærmer seg 1 time, og på den tiden kan den neuromuskulære blokade trygt reverseres. Etter en dose på 0,6mg.kg<sup>-1</sup> oppnås adekvate intuberingsforhold innen 60 sekunder hos 81 % og 75 % av pasientene under ”crash” intubering med henholdsvis propofol- eller fentanyl/tiopentalanestesi.



### Pediatrisk populasjon

Gjennomsnittlig anslagstid hos spedbarn, små barn og barn ved en intuberingsdose på 0,6 mg.kg<sup>-1</sup> er litt kortere enn hos voksne. Sammenligning mellom pediatriske aldersgrupper viste at den gjennomsnittlige responstiden hos nyfødte og ungdom (1,0 min) er noe lengre enn hos spedbarn, små barn og barn (henholdsvis 0,4, 0,6 og 0,8 min). Varigheten av relaksasjon og tiden til virkningen er opphevet tenderer mot å være kortere hos barn sammenlignet med spedbarn og voksne.

Sammenligning mellom pediatriske aldersgrupper viser at gjennomsnittlig tid til gjeninntreden av T<sub>3</sub> var forlenget hos nyfødte og spedbarn (henholdsvis 56,7 og 60,7 min) sammenlignet med små barn, barn og ungdom (henholdsvis 45,4, 37,6 og 42,9 min).

### **Gjennomsnittlig (SD) tid til oppstart og klinisk varighet etter en initial intubasjonsdose\* på 0,6 mg/kg rokuronium under sevofluran/nitrogenoksid og isofluran/nitrogenoksid (vedlikehold) anestesi hos pediatriske pasienter.**

	Tid til maksimal blokkade** (min)	Tid til gjeninntreden av T <sub>3</sub> ** (min)
Nyfødte (0-27 dager) n=10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
Spedbarn (28 dager-2 måneder) n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52)
Små barn (3-23 måneder) n=28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n=27
Barn (2-11 år) n=34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
Ungdom (12-17 år) n=31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n=30

\* Rokuroniumdose administrert innen 5 sekunder.

\*\* Estimert fra avsluttet administrering av intubasjonsdosen med rokuronium.

### *Eldre og pasienter med sykdommer i lever og/eller galleveier og/eller nedsatt nyrefunksjon*

Under intravenøs anestesi kan virketiden ved vedlikeholdsdoser på 0,15 mg.kg<sup>-1</sup> være noe lenger under anestesi med enfluran og isofluran hos eldre pasienter og hos pasienter med leversykdom og/eller nyresykdom (ca. 20 minutter), enn hos pasienter uten nedsatt ekskretorisk organfunksjon under intravenøs anestesi (ca. 13 minutter) (se pkt. 4.2). Ingen kumulativ effekt har vært observert ved gjentagelser av den anbefalte vedlikeholdsdose.

### *Kardiovaskulær kirurgi*

Hos pasienter som skal gjennomgå hjerte-/karkirurgi er de mest vanlige kardiovaskulære forandringene under begynnelsen av den maksimale blokkaden etter en dose Esmeron på 0,6-0,9 mg.kg<sup>-1</sup> en lett og klinisk ubetydelig økning av hjertefrekvensen på opptil 9 % og en økning i gjennomsnittlig arterielt trykk på opptil 16 % av kontrollverdiene.

### *Reversering av muskelrelaksasjon*

Effekten av rokuronium kan motvirkes enten av sugammadex eller av kolinesterasehemmere (neostigmin, pyridostigmin eller edrofonium). Sugammadex kan gis for rutinemessig reversering (ved 1-2 "post-tetanic counts" til gjeninntreden av T<sub>2</sub>) eller øyeblikkelig reversering (3 minutter etter rokuroniumbromid-administreringen). Kolinesterasehemmere kan administreres ved gjeninntreden av T<sub>2</sub> eller ved første tegn på klinisk reversering.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Distribusjon

Etter intravenøs injeksjon av en enkelt bolusdose rokuroniumbromid vil forløpet av plasmakonsentrasjonen følge tre eksponentielle faser. Hos normale voksne er gjennomsnittlig (95 % KI) halveringstid 73 (66 - 80) minutter, det (tilsynelatende) distribusjonsvolum ved steady state er 203(193 - 214) ml.kg<sup>-1</sup> og plasmaclearance er 3,7 (3,5 - 3,9) ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>.

### Eliminasjon

Rokuroniumbromid skilles ut i urin og galle. Ekskresjon i urin nærmer seg 40 % innen 12-24 timer. Etter injeksjon av en radioaktiv merket dose rokuronbromid, var ekskresjonen av det radioaktive stoffet i gjennomsnitt 47 % i urin og 43 % i avføring etter 9 dager. Tilnærmet 50 % gjenfinnes som modersubstans.

### Pedriatisk populasjon

Farmakokinetikken til rokuroniumbromid hos barn (N=146) med aldersspredning fra 0–17 år ble bestemt ved å bruke de sammenstilte farmakokinetiske dataene fra to kliniske studier med sevofluran (induksjon) og isofluran/nitrogenoksid (vedlikehold) anestesi. Alle farmakokinetiske parametere var lineært proporsjonale til kroppsvekt, noe som ble gjenspeilet av en likeverdig clearance (l/kg/h). Distribusjonsvolumet (l/kg) og halveringstiden (h) reduseres med alder (år). De farmakokinetiske parametere for hver aldersgruppe hos typiske pediatriske pasienter er oppgitt i tabellen under.

### **Estimerte typiske PK-parametere (gjennomsnittlig (SD)) for rokuroniumbromid hos pediatriske pasienter under sevofluran og nitrogenoksid (induksjon) og isofluran/nitrogenoksid (vedlikeholdsanestesi).**

PK-parametere	Aldersgrupper av pasienter				
	Nyfødte (0-27 dager)	Spedbarn (28 dager- 2 måneder)	Små barn (3- 23 måneder)	Barn (2-11 år)	Ungdom (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)
Distribusjons volum (l/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
t <sub>1/2</sub> β (t)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

### Eldre og pasienter med sykdommer i lever og/eller galleveier og/eller nedsatt nyrefunksjon

Plasmaclearance hos eldre og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er lavere sammenliknet med yngre pasienter med normal nyrefunksjon. Hos pasienter med sykdommer i lever (Child-Pugh klasse A og B) er plasmaclearance ca. 30 % lavere og halveringstiden forlenget med ca. 30 minutter sammenliknet med individer uten leversykdom. (Se pkt. 4.2.)

### **5.3. Prekliniske sikkerhetsdata**

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale eksponering, noe som indikerer liten klinisk relevans.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Natriumacetat, natriumklorid, eddiksyre, konsentrert (til pH-justering), vann til injeksjonsvæsker. Konserveringsmiddel er ikke tilsatt.

### **6.2 Uforlikeligheter**

Rokuroniumbromid har vist uforlikelighet ved tilsetning til løsninger som inneholder legemidler: amfotericin, amoxicillin, azatioprin, cefazolin, deksametason, diazepam, enoximone, erytromycin, famotidin, furosemid, hydrokortisonnatriumsuksinat, insulin, kloxacillin, methohexital, metylprednisolon, prednisolonnatriumsuksinat, tiopental, trimetoprim og vankomycin. Rokuroniumbromid er også uforlikelig med Intralipid.

Esmeron skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er nevnt i pkt. 6.6.

Hvis Esmeron administreres i samme infusjonslinje som også blir brukt til andre legemidler, er det viktig at infusjonslinjen blir tilstrekkelig gjennomskyllet (f.eks. med 0,9 % NaCl) mellom

administrering av Esmeron og legemidler som har vist seg å være inkompatible med Esmeron eller der kompatibilitet ikke er fastslått.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

Fordi Esmeron ikke inneholder konserveringsmiddel skal oppløsningen brukes umiddelbart etter at hetteglasset er åpnet.

Etter fortykning med infusjonsvæsker (se pkt. 6.6) har kjemisk og fysisk bruksstabilitet vært vist i 72 timer ved 30 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør det fortynnede produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er lagringstid og lagringsforhold før bruk brukers/administrators ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 – 8 °C, hvis fortykningen ikke har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C).

Esmeron kan oppbevares utenfor kjøleskap i maksimum 12 uker ved høyst 30 °C. Preparatet kan ikke settes tilbake når det først har vært oppbevart utenfor kjøleskap. Lagringsperioden må ikke overskride utløpsdatoen.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Hetteglass 10 x 5 ml.

Gummiproppen i hetteglasset inneholder ikke latex.

Vennligst oppgi pakningsnummeret i forbindelse med eventuell korrespondanse.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Kompatibilitetsundersøkelser er foretatt med følgende infusjonsløsninger. I nominelle konsentrasjoner på 0,5 mg/ml og 2,0 mg/ml har rokuroniumbromid vist seg å være kompatibel med: Natriumklorid 9 mg/ml, glukose 50 mg/ml, glukose 50 mg/ml i natriumklorid 9 mg/ml, vann til injeksjonsvæsker, Ringerlaktat og Haemaccel. Administrering bør starte umiddelbart etter blanding og bør være avsluttet innen 24 timer. Ubrukt løsning skal kastes.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Box 581  
2003 PC Haarlem  
Nederland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

MTnr. 8217

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 13.august 1996

Dato for siste fornyelse: 13. august 2006

**10. OPPDATERINGSDATO**

11.01.2021