

1.3 Productinformatie

1.3.1 SPC

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rocuroniumbromide hameln 10 mg/ml, oplossing voor injectie / infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing voor injectie / infusie bevat 10 mg rocuroniumbromide.

Elke injectieflacon van 2,5 ml bevat 25 mg rocuroniumbromide.

Elke injectieflacon/ampul van 5 ml bevat 50 mg rocuroniumbromide.

Elke injectieflacon/ampul van 10 ml bevat 100 mg rocuroniumbromide.

Hulpstof met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis. Dat is in wezen 'natrium-vrij'.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie / infusie.

Heldere, kleurloze tot zwak bruin- gele oplossing

pH van de oplossing: 3,8 tot 4,2

Osmolaliteit: 270 – 310 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rocuroniumbromide is geïndiceerd voor volwassen en pediatrische patiënten (van neonaten tot jongeren (0 tot < 18 jaar)) als adjuvans bij algemene anesthesie ter vergemakkelijking van de tracheale intubatie gedurende routineinductie en voor het verkrijgen van spierverslapping tijdens chirurgische ingrepen. Bij volwassenen is Rocuroniumbromide tevens geïndiceerd ter vergemakkelijking van de tracheale intubatie tijdens spoedinductie en als adjuvans in de Intensive Care (bijvoorbeeld ter vergemakkelijking van intubatie) voor kortdurend gebruik. Zie ook rubriek 4.2 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Evenals voor andere neuromusculair blokkerende stoffen dient de dosering van rocuroniumbromide in elke patiënt afzonderlijk te worden bepaald. De gebruikte anesthesiemethode, de verwachte duur van de ingreep, de wijze van sedering, de verwachte duur van kunstmatige beademing, de mogelijke interactie met andere geneesmiddelen, die tegelijkertijd worden toegediend en de toestand van de patiënt, moeten in acht genomen

worden bij het bepalen van de dosis. Het gebruik van een geschikte neuromusculaire monitortechniek wordt aanbevolen om de neuromusculaire blokkade en het herstel van de spierfunctie vast te stellen.

Inhalatie- anesthetica versterken de neuromusculair blokkerende werking van rocuroniumbromide. Deze versterking wordt pas klinisch relevant in de loop van de anesthesie, wanneer de inhalatie-anesthetica de voor interactie benodigde weefselconcentraties hebben bereikt. Daarom dienen bij ingrepen onder inhalatie-anesthesie die langer duren dan 1 uur, lagere onderhoudsdoses rocuroniumbromide met minder frequente intervallen te worden toegediend of moet de infusiesnelheid worden verlaagd.

Bij volwassenen kan het volgende doseringsschema dienen als algemene richtlijn voor tracheale intubatie en voor spierverslapping bij kort tot lang durende chirurgische ingrepen en voor gebruik in de Intensive Care.

Dit geneesmiddel is voor éénmalig gebruik.

Chirurgische ingrepen

Tracheale intubatie:

De standaard intubatedosis tijdens routine-inductie van anesthesie is 0,6 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht, waarna binnen 60 seconden adequate intubatiecondities bereikt worden in bijna alle patiënten. Ter vergemakkelijking van tracheale intubatie gedurende spoedinductie van de anesthesie wordt 1,0 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht aanbevolen, waarna eveneens binnen 60 seconden adequate intubatiecondities bereikt worden in bijna alle patiënten. Wanneer een dosering van 0,6 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht wordt toegepast gedurende spoedinductie van anesthesie, dan wordt geadviseerd om pas 90 seconden na toediening van rocuroniumbromide de patiënt te intuberen.

Onderhoudsdosering:

De aanbevolen onderhoudsdosering is 0,15 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht. Bij langdurige inhalatie-anesthesie dient deze te worden verlaagd tot 0,075-0,1 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht.

De onderhoudsdoses kunnen het best worden toegediend, wanneer de spierrespons zich tot 25% van de controlewaarde heeft hersteld of wanneer 2 tot 3 responsen op train- of- four stimulatie (TOF) aanwezig zijn.

Continue infusie:

Bij toediening van rocuroniumbromide door middel van continue infusie wordt aanbevolen te beginnen met een initiële bolusdosis van 0,6 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht. De toediening door middel van continue infusie kan worden begonnen, wanneer de neuromusculaire blokkade zich begint te herstellen. De infusiesnelheid dient zodanig te zijn, dat de spierrespons 10% van de controlewaarde blijft of dat 1 tot 2 responsen op TOF-stimulatie aanwezig blijven.

Bij volwassenen onder intraveneuze anesthesie komt dit overeen met een infusiesnelheid van 0,3 - 0,6 mg/kg/uur. Onder inhalatie- anesthesie varieert de infusiesnelheid van 0,3 - 0,4 mg/kg/uur.

Voortdurende monitoring van de neuromusculaire blokkade wordt aanbevolen, aangezien de vereiste infusiesnelheid van patiënt tot patiënt verschilt en afhankelijk is van de toegepaste anesthesiemethode.

Dosering voor zwangere patiënten:

Bij patiënten, die een sectio caesarea ondergaan, wordt geadviseerd om alleen een dosering van 0,6 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht te gebruiken, omdat bij deze patiëntengroep een dosering van 1,0 mg/kg niet is onderzocht.

Omkering van de neuromusculaire blokkade, die optreedt door neuromusculair blokkerende stoffen, kan geremd zijn of onvolledig zijn bij patiënten die magnesiumzouten bij toxemie tijdens de zwangerschap krijgen, omdat magnesiumzouten de neuromusculaire blokkade

verhogen. De dosis rocuroniumbromide dient daarom bij deze patiënten verlaagd te zijn en getitreerd te worden aan de hand van de spierrespons.

Dosering in pediatrische patiënten:

Voor neonaten (0-28 dagen), baby's (28 dagen tot 3 maanden), peuters (>3 maanden tot 2 jaar), kinderen (2-11 jaar) en jongeren (12 tot 17 jaar) (is de aanbevolen intubatiedosis tijdens routine-anesthesie en de onderhoudsdosering gelijk aan die bij volwassenen. De werkingsduur van de enkele dosering zal echter langer zijn bij neonaten en baby's dan bij kinderen (zie Rubriek 5.1).

Bij continue infusie bij pediatrische patiënten is de infusiesnelheid, met uitzondering van kinderen, dezelfde als voor volwassenen.

Daarom wordt voor kinderen dezelfde infusiesnelheid als voor volwassenen aanbevolen voor de aanvangsinfusie, die dan aangepast dient te worden om een spierrespons van 10% van de controlewaarde te houden of om 1 tot 2 responsen op train- of- four stimulatie te houden tijdens de ingreep.

De ervaring met rocuroniumbromide bij spoedinductie in pediatrische patiënten is beperkt. Rocuroniumbromide wordt daarom niet aanbevolen voor vergemakkelijking van tracheale intubatie tijdens spoedinductie bij pediatrische patiënten.

Dosering voor geriatrische patiënten en patiënten met lever- en/of galwegaandoeningen en/of nierinsufficiëntie:

De standaard intubatiedosis voor geriatrische patiënten en patiënten met lever- en/of galwegaandoeningen en/of nierinsufficiëntie tijdens routine-inductie van anesthesie is 0,6 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht. Bij patiënten waarin een verlengde werkingsduur verwacht wordt, dient voor spoedinductie van anesthesie een dosering van 0,6 mg/kg overwogen te worden, hoewel geschikte condities voor intubatie niet binnen 90 seconden bereikt zouden kunnen worden na toediening van rocuroniumbromide.

Onafhankelijk van de toegepaste anesthesietechniek is de aanbevolen onderhoudsdosering voor deze patiënten 0,075-0,1 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht en de aanbevolen infusiesnelheid van 0,3-0,4 mg/kg/uur (zie ook continue infusie).

Dosering voor patiënten met overgewicht en obesitas:

Bij gebruik bij patiënten met overgewicht en obesitas (gedefinieerd als patiënten met een lichaamsgewicht van 30% of meer boven het ideale lichaamsgewicht) dienen de doses te worden verlaagd en te worden berekend uitgaande van een vetvrij lichaamsgewicht.

Gebruik in de Intensive Care

Tracheale intubatie:

Voor tracheale intubatie gelden dezelfde doseringsaanbevelingen als hierboven beschreven voor chirurgische ingrepen.

Wijze van toediening

Rocuroniumbromide wordt intraveneus (i.v.) als bolusinjectie of als continue infusie toegediend (voor verdere informatie zie ook rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Rocuroniumbromide is gecontraïndiceerd bij patiënten met overgevoeligheid voor rocuroniumbromide of voor het bromide-ion of voor één van de hulpstoffen genoemd in rubriek 6.1.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Rocuroniumbromide dient alleen toegediend te worden door ervaren medewerkers, die vertrouwd zijn met het gebruik van neuromusculair blokkerende middelen. Geschikte ruimtes

en medewerkers voor endotracheale intubatie en kunstmatige beademing dienen beschikbaar te zijn voor direct gebruik.

Aangezien rocuroniumbromide een verlamming van de ademhalingspijpen veroorzaakt, moeten patiënten die dit middel krijgen toegediend, kunstmatig worden beademd totdat de spontane ademhaling voldoende is hersteld. Zoals geldt voor alle spierverlappers, dient vooraf beoordeeld te worden of moeilijkheden bij intubatie verwacht kunnen worden, in het bijzonder bij een spoedinductie van anesthesie.

Zoals geldt voor andere neuromusculair blokkerende middelen is spierzwakte gemeld voor rocuroniumbromide. Om complicaties als gevolg van spierzwakte te voorkomen wordt aanbevolen om alleen te extuberen nadat de patiënt voldoende hersteld is van de neuromusculaire blokkade. Geriatrische patiënten (65 jaar of ouder) kunnen een verhoogd risico hebben voor een residuele neuromusculaire blokkade. Andere factoren, die mogelijk spierzwakte na extubatie kunnen veroorzaken in de post-operatieve fase (zoals geneesmiddelinteracties of de conditie van de patiënt), dienen in overweging te worden genomen. Wanneer het geen onderdeel is van het standaardprotocol van het ziekenhuis, kan eventueel het gebruik van een tegenmiddel (zoals sugammadex of acetylcholinesteraseremmers) worden overwogen. Vooral in die gevallen waar het risico op residuele verlamming (postoperative residual curarization, PORC) aanwezig is. Het is essentieel om er zeker van te zijn dat de patiënt spontaan, diep en regelmatig ademt, voordat deze de ruimte na de anesthesie verlaat.

Anafylactische reacties (zie boven) kunnen optreden na toediening van neuromusculair blokkerende stoffen. Voorzorgsmaatregelen ter behandeling van dergelijke reacties dienen altijd te worden genomen. In het bijzonder bij eerdere anafylactische reacties op neuromusculair blokkerende stoffen is uiterste voorzichtigheid geboden, aangezien allergische kruisovergevoeligheid tussen neuromusculair blokkerende stoffen is gemeld. Doses hoger dan 0,9 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht kunnen de hartfrequentie verhogen. Dit effect zou de bradycardie, die wordt veroorzaakt door andere anesthetica of door vagale stimulatie, kunnen tegengaan.

In het algemeen is verlengde paralyse en/of spierzwakte na langdurig gebruik van spierverlappers op de Intensive Care gemeld. Om een mogelijke verlenging van neuromusculaire blokkade en/of overdosering te helpen voorkomen, wordt sterk aanbevolen neuromusculaire blokkade te monitoren gedurende het gebruik van spierverlappers. Het is tevens essentieel, dat aan patiënten tijdens musculaire blokkade adequate analgesie en sedering worden toegediend. Bovendien dienen de doseringen aangepast te worden op basis van het effect in de individuele patiënt door of onder toezicht van een ervaren arts, die vertrouwd is met de werking van spierverlappers en met geschikte neuromusculaire monitortechnieken.

Daar rocuroniumbromide altijd wordt gebruikt met andere stoffen en aangezien het optreden van maligne hyperthermie tijdens anesthesie mogelijk is, zelfs in afwezigheid van bekende oorzakelijke agentia, dient de arts bekend te zijn met de vroege symptomen, de diagnose en de behandeling van maligne hyperthermie alvorens enige vorm van anesthesie te beginnen. In dierstudies is aangetoond dat rocuroniumbromide geen oorzakelijke factor voor maligne hyperthermie is. In een aantal zeldzame gevallen kwam tijdens post-marketing-surveillance maligne hyperthermie door rocuronium voor. Echter, een causaal verband is niet aangetoond.

Myopathie is gemeld na langdurig gelijktijdig gebruik van niet-depolariserende neuromusculair blokkerende middelen en corticosteroiden. De gelijktijdige toedieningsperiode dient zo kort mogelijk te zijn (zie rubriek 4.5).

Rocuronium dient alleen toegediend te worden na volledig herstel van de neuromusculaire blokkade veroorzaakt door suxamethonium.

De volgende condities kunnen de farmacokinetiek en/of farmacodynamiek van rocuroniumbromide beïnvloeden:

Lever- en/of galwegandoeningen en nierinsufficiëntie

Rocuroniumbromide wordt uitgescheiden in de urine en de gal. Daarom dient het met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met klinisch relevante lever- en/of galaandoeningen en/of nierinsufficiëntie. In deze groepen patiënten is verlenging van de

werkingsduur waargenomen bij doses van 0,6 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht.

Verlengde circulatietijd

Conditie die gepaard gaat met een verlengde circulatietijd, zoals cardiovasculaire aandoeningen, gevorderde leeftijd en oedeemvorming met als gevolg een toename van het distributievolume, kunnen een toename van de aanvangstijd veroorzaken. De werkingsduur kan ook worden verlengd door een verminderde plasmaklaring.

Neuromusculaire aandoeningen

Evenals andere neuromusculair blokkerende stoffen dient rocuroniumbromide met uiterste voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een neuromusculaire aandoening of na poliomyelitis, aangezien de respons op neuromusculair blokkerende stoffen in deze gevallen aanzienlijk gewijzigd kan zijn. De mate en de aard van de wijzigingen kunnen sterk variëren. Bij patiënten met myasthenia gravis of het myasthenie-(Eaton-Lambert-) syndroom, kunnen lage doses rocuroniumbromide uitgesproken effecten hebben. Bij deze aandoeningen dient rocuroniumbromide getitreerd te worden op basis van de respons.

Hypothermie

Bij ingrepen waarbij hypothermie wordt toegepast, is het neuromusculair blokkerende effect van rocuroniumbromide toegenomen en is de werkingsduur verlengd.

Obesitas

Evenals andere neuromusculair blokkerende stoffen kan rocuroniumbromide een verlengde werkingsduur vertonen en een verlengde spontane hersteltijd bij adipeuze patiënten hebben, indien doses berekend worden uitgaande van het daadwerkelijke lichaamsgewicht.

Brandwonden

Het is bekend dat patiënten met brandwonden een resistentie tegen niet-depolariserende spierverslappers ontwikkelen. Aanbevolen wordt de dosis aan te passen op basis van het effect.

Conditie die de effecten van rocuroniumbromide kunnen versterken

Hypokaliëmie (bijvoorbeeld na ernstige emesis, diarree, behandeling met diuretica), hypermagnesiëmie, hypocalciëmie (na uitgebreide transfusies), hypoproteïnemie, dehydratie, acidosis, hypercapnie, cachexie.

Ernstige verstoringen van het elektrolytengehalte, veranderingen in de pH van het bloed of dehydratie moeten daarom waar mogelijk, worden gecorrigeerd.

Pediatrische patiënten

Houd rekening met dezelfde waarschuwingen en voorzorgen als voor volwassenen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis. Dat is in wezen 'natrium-vrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van de volgende geneesmiddelen is aangetoond dat ze de intensiteit en/of de duur van de werking van niet-depolariserende neuromusculair blokkerende stoffen beïnvloeden.

Versterkt effect:

- Gehalogeneerde vluchtige anesthetica versterken de neuromusculaire blokkade van rocuroniumbromide. Het effect wordt pas duidelijk bij onderhoudsdosering (zie rubriek 4.2). Opheffing van de blokkade met acetylcholinesteraseremmers kan ook geremd zijn
- Hoge doses van: thiopental, methohexital, ketamine, fentanyl, gamma-hydroxyboterzuur, etomidat en propofol

- Andere niet- depolariserende neuromusculair blokkerende stoffen.
- Voorafgaande toediening van suxamethonium. (zie rubriek 4.4)
- Langdurig gelijktijdig gebruik van corticosteroiden en rocuroniumbromide in de Intensive Care Unit kan leiden tot verlengde duur van de neuromusculaire blokkade of myopathie (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Andere geneesmiddelen:

- antibiotica: aminoglycosiden, lincosamiden (bijvoorbeeld lincomycine en clindamycine), polypeptide-antibiotica, acylaminopenicilline- antibiotica, tetracycline, hoge doses metronidazol
- diuretica, thiamine, MAO-remmers, kinidine en zijn isomeer kinine protamine, adrenergische blokkers, magnesiumzouten, calciumkanaalblokkers en lithiumzouten en lokale anesthetica (intraveneus lidocaïne, epiduraal bupivacaïne) en acute toediening van fenytoïne of β -blokkers.

Verminderd effect:

- neostigmine, edrofonium, pyridostigmine, aminopyridinederivaten
- voorafgaande chronische toediening van corticosteroiden, fenytoïne of carbamazepine
- noradrenaline, azathioprine (slechts een tijdelijk en beperkt effect), theofylline, calciumchloride, kaliumchloride
- proteaseremmers (gabexate, ulinastatine).

Variabel effect:

Toediening van andere niet-depolariserende neuromusculair blokkerende middelen in combinatie met rocuroniumbromide kunnen verzwakking of versterking van de neuromusculaire blokkade veroorzaken, afhankelijk van de manier van toediening en het gebruikte neuromusculair blokkerend middel.

Suxamethonium kan versterking of verzwakking geven van het neuromusculair blokkerend effect van rocuroniumbromide, indien het gegeven wordt na toediening van rocuroniumbromide.

Effect van rocuroniumbromide op andere geneesmiddelen:

Gecombineerd gebruik met lidocaine kan resulteren in een meer direct effect van lidocaine. Herverslapping is gemeld na post-operatieve toediening van: aminoglycosides, lincosamide, polypeptide en acylamino-penicilline antibiotica, kinidine, kinine en magnesiumzouten (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten:

Er is geen formeel onderzoek naar interacties uitgevoerd. De bovengenoemde interacties bij volwassenen en de bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik (zie rubriek 4.4) van deze middelen dienen ook in acht te worden genomen bij pediatrische patiënten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van rocuroniumbromide bij zwangere vrouwen. Dierproeven wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten op zwangerschap, embryonale-/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van rocuroniumbromide bij zwangere vrouwen.

Keizersnede

Rocuroniumbromide kan worden gebruikt bij een spoedinductie van anesthesie bij patiënten die een keizersnede ondergaan, mits er geen moeilijkheden bij intubatie worden verwacht en er een adequate dosis van het anestheticum is toegediend of suxamethonium is gebruikt bij de intubatie. Er is aangetoond dat doseringen van 0,6 mg/kg rocuroniumbromide veilig

kunnen worden gebruikt bij zwangere vrouwen die een keizersnede moeten ondergaan. Rocuroniumbromide heeft geen invloed op de apgarscore, foetale spierspanning of cardiorespiratoire aanpassing. In bloedmonsters uit de navelstreng is aangetoond dat slechts beperkte hoeveelheden rocuroniumbromide de placenta passeren. Dit zal geen klinische bijwerkingen in de pasgeborene tot gevolg hebben.

Opmerking 1: doseringen van 1,0 mg/kg zijn onderzocht gedurende spoedinductie van anesthesie maar niet bij patiënten die een keizersnede ondergaan. Daarom wordt bij deze patiënten slechts een dosis van 0,6 mg/kg aanbevolen.

Opmerking 2: Omdat magnesiumzouten de neuromusculaire blokkade versterken, kan na toediening van neuromusculair blokkerende stoffen de opheffing van de neuromusculaire blokkade vertraagd of onvoldoende zijn bij patiënten die wegens zwangerschapsvergiftiging worden behandeld met magnesiumzouten. Daarom dient de dosering van rocuroniumbromide bij deze patiënten te worden verlaagd en te worden getitreerd op geleide van de verkregen spierrespons.

Borstvoeding

Het is niet bekend of rocuroniumbromide wordt uitgescheiden in moedermelk. Dierproeven laten niet significante waarden van rocuroniumbromide in moedermelk zien.

Rocuroniumbromide mag uitsluitend worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven indien de behandelend arts beslist dat de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's. Na toediening van een eenmalige dosis wordt aanbevolen de volgende borstvoeding na ongeveer 6 uur te geven. Dit komt overeen met 5 keer de eliminatiehalfwaardetijd van rocuronium.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van rocuroniumbromide op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Rocuroniumbromide heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Er wordt aanbevolen om geen potentieel gevaarlijke machines te gebruiken en niet aan het verkeer deel te nemen gedurende de eerste 24 uur na het volledig herstel van de neuromusculair blokkerende werking van rocuroniumbromide.

4.8 Bijwerkingen

De meest gerapporteerde ernstige bijwerkingen van het geneesmiddel gedurende post-marketing-surveillance zijn 'anafylactische en anafylactoïde reacties' en verwante symptomen. Zie ook de uitleg onder de tabel.

MedDRA SOC	voorkeursterm ¹		
	Soms/zelden ² (<1/100, >1/10.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid Anafylactische reactie Anafylactoïde reactie Anafylactische shock Anafylactoïde shock	
Zenuwstelselaandoeningen		Slappe paralyse	
Oogaandoeningen			Mydriase ³ Lichtstijve pupillen ³
Hartaandoeningen	Tachycardie		Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Circulatoire collaps en shock Blozen	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Bronchospasmen	Apneu Ademhalingsproblemen
Huid- en onderhuidswefsel-aandoeningen		Angioneurotisch oedeem Urticaria Huiduitslag Erythemateuze huiduitslag	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierzwakte ⁴ Steroïde myopathie ⁴	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Geneesmiddel ineffectief Geneesmiddeleffect/ verlaagde therapeutische repons Geneesmiddeleffect/ verhoogde therapeutische repons Injectieplaatspijn Injectieplaatsreactie		
Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties	Verlengd neuromusculair blok Vertraagd herstel na anesthesie	Luchtwegcomplicatie door de anesthesie	

[1] Frequenties zijn geschat op basis van post-marketing-surveillance meldingen en gegevens uit de algemene literatuur.

[2] Exacte incidentiecijfers kunnen niet worden verkregen uit post-marketing-surveillance gegevens. Daarom is de meldingsfrequentie opgesplitst in drie categorieën in plaats van vijf.

[3] In de context van een mogelijke toename van de permeabiliteit of een beschadiging van de bloed-hersenbarrière

[4] na langdurig gebruik op de Intensive Care.

Aanvullende informatie over bijwerkingen:

Anafylactische reactie

Er is, hoewel zeer zelden, melding gemaakt van ernstige anafylactische reacties op neuromusculair blokkerende middelen, waaronder rocuroniumbromide.

Anafylactische/anafylactoïde reacties omvatten symptomen zoals bronchospasmen, cardiovasculaire veranderingen (bijv. hypotensie, tachycardie, circulatoire collaps – shock) en cutane veranderingen (bijv. angio-oedeem en urticaria). Deze reacties waren in sommige gevallen fataal. Vanwege de mogelijke ernst van deze reacties dient men er altijd op bedacht te zijn dat ze kunnen optreden en moet men de nodige voorzorgsmaatregelen nemen.

Toedieningsplaatsstoornis

Pijn bij injectie is gerapporteerd gedurende spoedinductie van anesthesie, voornamelijk wanneer de patiënt nog niet helemaal het bewustzijn heeft verloren en in het bijzonder, wanneer propofol gebruikt wordt als inductiemiddel. In klinische studies is pijn bij injectie waargenomen in 16% van de patiënten die spoedinductie van anesthesie ondergingen met propofol en in minder dan 0,5% van de patiënten die spoedinductie van anesthesie ondergingen met fentanyl en thiopental.

Verhoogde histaminespiegel

Aangezien bekend is dat neuromusculair blokkerende stoffen het vrijkomen van histamine kunnen veroorzaken, zowel lokaal als systemisch, dient men bij de toediening van deze geneesmiddelen steeds bedacht te zijn op het optreden van jeuk en erytheem op de plaats van de injectie en/of van systemische histaminoïde (anafylactoïde) reacties, zoals bronchospasmen en cardiovasculaire veranderingen, bijv. hypotensie en tachycardie. Rash, exantheem, urticaria, bronchospasmen en hypotensie zijn zeer zelden gemeld bij patiënten die rocuroniumbromide kregen.

In klinische studies is slechts een geringe toename van de gemiddelde histamineplasmaspiegels geconstateerd na snelle toediening van een bolusdosis van 0,3 – 0,9 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht.

Verlengde neuromusculaire blokkade

De meest voorkomende bijwerking bij de klasse niet-depolariserende blokkerende middelen is verlenging van de farmacologische werking van het middel na de benodigde tijd. Dit kan variëren van (skelet)spierzwakte tot totale en verlengde (skelet)spierverlamming, welke leidt tot ademhalingsmoeilijkheden en apnoe.

Myopathie

Myopathie is gemeld na gebruik van verschillende neuromusculair blokkerende stoffen in combinatie met corticosteroïden op de Intensive Care (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Uit een meta-analyse van 11 klinische onderzoeken bij pediatrische patiënten (n=704) met rocuroniumbromide (tot 1 mg/kg) bleek dat tachycardie een van de bijwerkingen was met een frequentie van 1,4%.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In het geval van overdosering en verlengde neuromusculaire blokkade moet de patiënt beademd en gesedeerd blijven. Er zijn twee mogelijkheden voor het opheffen van de neuromusculaire blokkade: (1) Bij volwassenen kan sugammadex worden gebruikt voor het opheffen van een intense (volledige) en diepe blokkade. De toegediende dosering sugammadex hangt af van de intensiteit van de neuromusculaire blokkade. (2) Een acetylcholinesteraseremmer (bijv. neostigmine, edrofonium, pyridostigmine) of sugammadex kan worden gebruikt zodra een spontaan herstel is begonnen en dient te worden toegediend in de juiste dosering. Wanneer de toediening van een acetylcholinesteraseremmende stof geen omkering van de neuromusculaire effecten van

rocuroniumbromide bewerkstelligt, moet de beademing worden voortgezet tot de spontane ademhaling is hersteld. Herhaalde dosering van een acetylcholinesteraseremmer kan gevaarlijk zijn.

In dierstudies trad ernstige onderdrukking van de cardiovasculaire functie leidend tot hartfalen, pas op na toediening van een cumulatieve dosis van 750 x ED₉₀ (135 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: spierverslapper, perifeer werkende middelen, overige quaternaire ammoniumverbindingen.
ATC code: M03AC09

Farmacodynamische effecten

Rocuroniumbromide is een middellang werkend, niet-depolariserend neuromusculair blokkerend middel met een snelle aanvangstijd. Het heeft alle farmacologische eigenschappen kenmerkend voor deze klasse van geneesmiddelen (curariform). Het blokkeert competitief de cholinergische nicotinereceptoren ter hoogte van de motorische eindplaat. Deze werking wordt geantagoneerd door acetylcholinesteraseremmers, zoals neostigmine, edrofonium en pyridostigmine.

De ED₉₀ (de dosis, die nodig is om een onderdrukking te bewerkstelligen van 90% van de spierrespons van de duim bij prikkeling van de nervus ulnaris) is bij intraveneuze anesthesie ongeveer 0,3 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht. De ED₉₅ in zuigelingen is lager dan in volwassenen en kinderen (respectievelijk 0,25, 0,35 en 0,40 mg/kg).

Routinegebruik

Binnen 60 seconden na intraveneuze toediening van een dosis van 0,6 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht (2 x ED₉₀ bij intraveneuze anesthesie) kunnen adequate intubatiecondities worden bereikt in bijna alle patiënten, waarbij in 80% van de gevallen de intubatiecondities als excellent worden beoordeeld. Binnen 2 minuten na toediening van deze dosis wordt een algemene spierverslapping bereikt die geschikt is voor elk type procedure. De klinische werkingsduur (de werkingsduur tot spontaan herstel van de spierrespons tot 25% van de controlewaarde) is bij deze dosis 30- 40 minuten. De totale werkingsduur (de werkingsduur tot spontaan herstel van de spierrespons tot 90% van de controlewaarde) is 50 minuten. De gemiddelde tijdsduur van een spontaan herstel van de spierrespons van 25% tot 75% (recovery index) is na een bolusdosis van 0,6 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht 14 minuten.

Bij lagere doses van 0,3- 0,45 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht (1-1½ x 2x ED₉₀) is het intreden van de werking later en is de werkingsduur korter (13 – 26 min). Met een hogere dosis van 2 mg/kg is de werkingsduur 110 minuten. Na toediening van 0,45 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht wordt na 90 seconden een aanvaardbare intubatieconditie bereikt.

Spoedinductie

Tijdens spoedinductie van anesthesie met propofol of fentanyl/thiopental worden aanvaardbare intubatiecondities bereikt binnen 60 seconden in 93% resp. 96% van de patiënten na toediening van een dosis van 1,0 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht.

Binnen deze groepen worden in 70% van de gevallen de intubatiecondities als excellent beoordeeld. De klinische werkingsduur van deze dosis benadert 1 uur, waarna het neuromusculaire blok veilig gereverseerd kan worden. Na toediening van een dosis van 0,6 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht worden aanvaardbare intubatiecondities

bereikt binnen 60 seconden in 81% en 75% van de patiënten, die spoedinductie van anesthesie ondergaan met propofol resp. fentanyl/thiopental.
 Bij doses hoger dan 1,0 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht zullen de intubatiecondities niet wezenlijk verbeteren. De werkingsduur zal echter verlengd zijn. Doses hoger dan 4 x ED₉₀ zijn niet onderzocht.

Intensive care

Het gebruik van rocuroniumbromide op de Intensive Care Unit is onderzocht in 2 open klinische studies. Een totaal van 95 volwassen patiënten werd behandeld met een initiële dosis van 0,6 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht, gevolgd door continue infusie van 0,2 – 0,5 mg/kg/uur tijdens het eerste uur van toediening, zodra de spierrespons hersteld was tot 10% of wanneer 1 tot 2 responsen op train- of- four stimulatie (TOF) aanwezig waren. De doseringen werden individueel getitreerd. In de daarna volgende uren werd de dosis verlaagd onder regelmatig meten van de TOF stimulatie. Toediening gedurende een tijdsperiode tot 7 dagen is onderzocht.

Er werd een adequate neuromusculaire blokkade bereikt, maar tussen verschillende patiënten is een grote variabiliteit in de infusiesnelheden per uur waargenomen, evenals een verlengd herstel van de neuromusculaire blokkade.

De tijd tot herstel van de TOF-ratio tot 0,7 was niet significant gecorreleerd aan de totale duur van de rocuroniumbromide- infusie. Na continue infusie gedurende 20 uur of langer is de mediane (range) tijd tussen de terugkeer van T₂ op TOF- stimulatie en de terugkeer van een TOF- ratio van 0,7 variërend tussen 0,8 en 12,5 uur in patiënten zonder orgaanfalen (multiple organ failure) en 1,2 – 25,5 uur in patiënten met orgaanfalen (multiple organ failure).

Pediatrische patiënten

De gemiddelde tijd voordat de werking intreedt bij zuigelingen, peuters en kinderen bij een intubatedosis van 0,6 mg/kg- 1 is iets korter dan bij volwassenen. Uit vergelijking van pediatrie leeftijdsgroepen bleek dat de gemiddelde tijd voordat de werking intreedt bij neonaten en jongeren (1 min) iets langer is dan bij baby's, peuters en kinderen (0,4, 0,6 resp. 0,8 min.). De ontspanningsduur en de tijd tot herstel neigen korter te zijn bij kinderen vergeleken met zuigelingen en volwassenen. Uit vergelijking van pediatrie leeftijdsgroepen bleek dat de gemiddelde tijd tot opnieuw optreden van T₃ langer was bij neonaten en zuigelingen (56,7 resp. 60,7 min.) vergeleken met peuters, kinderen en jongeren (45,3, 37,6 resp. 42,9 min.).

De gemiddelde (SD) voordat de werking intreedt en de klinische duur na de aanvankelijke 0,6 mg/kg rocuroniumintubatedosis tijdens sevofluraan/lachgas en isofluraan/lachgas (onderhoud) anesthesie (pediatrie patiënten) PP-groep*

	Tijd tot maximale blokkade ** (min)	Tijd tot opnieuw optreden van T ₃ ** (min)
Neonaten (0-27 dagen) n=10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
baby's (28 dagen-2 maanden) n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52) n=11
Peuters (3 maanden-23 maanden) n=30	0,59 (0,27) n=28	45,46 (12,94) n=27
Kinderen (2-11 jaar) n=34	0,84 (0,29) n=34	37,58 (11,82)
Jongeren (12-17 jaar) n=31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n=30

* Rocuroniumdosis toegediend binnen 5 seconden.

** Berekend vanaf het einde van de toediening van de rocuronium intubatedosis

Geriatrische patiënten en patiënten met lever- en/of galwegaandoeningen en/of nierfalen

De werkingsduur van onderhoudsdoses van 0,15 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht kan enigszins verlengd zijn bij enfluraan- en isofluraananesthesie, bij geriatrische patiënten en bij patiënten met lever- en/of nieraandoeningen (ongeveer 20 minuten), wanneer deze wordt vergeleken met die bij patiënten met normaal functionerende uitscheidingsorganen onder intraveneuze anesthesie (ongeveer 13 minuten). Bij herhaalde onderhoudsdoses volgens de aanbevelingen is geen cumulatie van het effect (toenemende verlenging van de werkingsduur) waargenomen.

Cardiovasculaire operaties

Bij patiënten die cardiovasculaire chirurgie ondergaan, zijn de meest voorkomende cardiovasculaire veranderingen tijdens de aanvang tot de maximum blokkade bij doses van 0,6-0,9 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht: een kleine en klinisch niet-significante toename van de hartfrequentie tot 9% en een toename van de gemiddelde arteriële bloeddruk tot 16% van de controlewaarden.

Antagonisten

Toediening van acetylcholinesteraseremmers, zoals neostigmine, pyridostigmine of edrofonium, antagoneert de werking van rocuroniumbromide.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie en eliminatie

Na intraveneuze toediening van één enkele bolusdosis met rocuroniumbromide verloopt de plasmaconcentratie in de tijd in drie exponentiële fasen. Bij volwassenen is de gemiddelde (95% betrouwbaarheidsinterval) eliminatiehalfwaardetijd 73 (66 - 80) minuten, het (schijnbaar) verdelingsvolume onder steady- state condities is 203 (193 - 214) ml/kg en de plasmaklaring bedraagt 3,7 (3,5 - 3,9) ml/kg/min.

In gecontroleerde studies was de plasmaklaring bij geriatrische patiënten en patiënten met nierfalen licht verlaagd, vergeleken met jongere patiënten met normale nierfunctie. Bij patiënten met leverfalen is de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd verlengd met 30 minuten en de gemiddelde plasmaklaring is verminderd met 1 ml/kg/min. (zie ook rubriek 4.2).

Na continue infusie gedurende een periode van 20 uur of meer ter vergemakkelijking van kunstmatige beademing is de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd verlengd en het (schijnbaar) verdelingsvolume onder steady-state condities vergroot. Een grote variabiliteit tussen patiënten is aangetoond in klinische studies, afhankelijk van de aard en mate van orgaanfalen (multiple organ failure) en de toestand van de patiënt. Bij patiënten met orgaanfalen (multiple organ failure) is de gemiddelde (\pm standaarddeviatie) eliminatiehalfwaardetijd 21,5 (\pm 3,3) uur, het (schijnbaar) verdelingsvolume onder steady- state condities is 1,5 (\pm 0,8) l/kg en de plasmaklaring is 2,1 (\pm 0,8) ml/kg/min.

Rocuroniumbromide wordt uitgescheiden via urine en gal. Uitscheiding via urine benadert de 40% binnen 12 - 24 uur. Na toediening van een radioactief gelabelde dosis rocuroniumbromide is de uitscheiding van het radiolabel na 9 dagen gemiddeld 47% in urine in 43% in feces. Ongeveer 50% wordt teruggevonden als rocuroniumbromide.

Biotransformatie

Er werden geen metabolieten gedetecteerd in het plasma.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen van rocuroniumbromide bij pediatrische patiënten (n=146) met een leeftijd variërend van 0 tot 17 jaar werden geëvalueerd met behulp van een populatieanalyse van de gecombineerde farmacokinetische gegevenssets van twee klinische

onderzoeken waarbij als anesthesiemiddel sevofluraan (inductie) en isofluraan/lachgas (onderhoud) werd gebruikt. Alle farmacokinetische parameters bleken recht evenredig te zijn met het lichaamsgewicht, geïllustreerd door een soortgelijke klaring ($l \cdot hr^{-1} \cdot kg^{-1}$). Het verdelingsvolume ($l \cdot kg^{-1}$) en eliminatie-halflwaarde (h) nemen af met de leeftijd (jaren). De farmacokinetische parameters van typische pediatrie patiënten binnen elke leeftijdsgroep worden hieronder samengevat:

Geschatte FK-parameters van rocuroniumbromide bij typische pediatrie patiënten tijdens anesthesie met sevofluraan en lachgas (inductie) en isofluraan/lachgas (onderhoud)

FK-parameters	Leeftijdsgroep				
	Neonaten (0 - 27 dagen)	Baby's (28 dagen tot 3 maanden)	Peuters (3 - 23 maanden)	Kinderen (2 – 11 jaar)	Jongeren (11 - 17 jaar)
CL ($l/kg/h$)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Verdelingsvolume (l/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
$t_{1/2\beta}$ (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens gebaseerd op conventionele farmacologische veiligheidsstudies, herhaalde dosistoxiciteit, genotoxiciteit, reproductietoxiciteit en ontwikkeling vertoonden geen speciaal risico voor de mens.

Carcinogeniteitsstudies zijn niet uitgevoerd met rocuroniumbromide.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

Azijnzuur, ijsazijn (voor de pH afstemming)

Natriumchloride

Natriumacetaat trihydraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Fysische onverenigbaarheid is vastgesteld wanneer rocuroniumbromide werd toegediend aan oplossingen met de volgende actieve bestanddelen: amfotericine, amoxicilline, azathioprine, cefazoline, cloxacilline, dexamethason, diazepam, enoximon, erytromycine, famotidine, furosemide, hydrocortison natriumsuccinaat, insuline, intralipid, methohexital, methylprednisolon, prednisolon natriumsuccinaat, thiopental, trimethoprim en vancomycine.

Dit geneesmiddel dient niet gemengd te worden met andere geneesmiddelen, behalve met die genoemd in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon/ampul: 3 jaar

Geopende injectieflacon/ampul: Het product dient onmiddellijk na opening gebruikt te worden.

Na verdunning:

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van een 5,0 mg/ml en een 0,1 mg/ml oplossing (verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) en glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie) is vastgesteld gedurende 24 uur bij kamertemperatuur, blootgesteld aan kamerlicht in glas, PE en PVC.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter direct na verdunnen te worden gebruikt. Indien niet direct gebruikt, is de bewaartijd tijdens gebruik en de condities voorafgaand aan gebruik, de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

In de koelkast bewaren (2°C - 8°C)

Bewaren buiten de koelkast:

Rocuroniumbromide hameln kan ook buiten de koelkast worden bewaard bij een temperatuur tot 30 °C gedurende maximaal 12 weken, waarna het moet worden weggegooid. Het product mag niet worden terug geplaatst in de koelkast, als het eenmaal buiten de koelkast is gehouden. De bewaartijd mag niet langer zijn dan de houdbaarheid van het product.

Voor opslagcondities van het verdunde product, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze, glazen ampul (type I) met een inhoud van 5 ml of 10 ml.

Kleurloze, glazen injectieflacon (type I) met chlorobutyl rubber stopje en aluminium kapje.

Inhoud van de ampullen: 2,5 ml, 5 ml of 10 ml.

Verpakkingsgroottes:

Verpakking van 5, 10 injectieflacons elk 2,5 ml bevattend.

Verpakking van 5, 10, 12 injectieflacons/ampullen elk 5 ml bevattend.

Verpakking van 5, 10, 12 injectieflacons elk 10 ml bevattend.

Verpakking van 5, 10 ampullen elk 10 ml bevattend.

Niet alle verpakkingsgroottes worden op de markt gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alle ongebruikte oplossingen dienen te worden weggegooid.

De oplossing dient visueel geïnspecteerd te worden voor gebruik. Alleen heldere oplossingen, vrijwel vrij van deeltjes, dienen te worden gebruikt.

Rocuroniumbromide is verenigbaar met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) en glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie.

Indien rocuroniumbromide wordt toegediend via dezelfde infuuslijn die ook voor andere geneesmiddelen wordt gebruikt, is het van belang dat deze infuuslijn voldoende wordt gespoeld (bijvoorbeeld met 9 mg/ml natriumchloride (0,9%) oplossing voor infusie) tussen toediening van rocuroniumbromide en geneesmiddelen waarvoor onverenigbaarheid met rocuroniumbromide is aangetoond of waarvoor verenigbaarheid met rocuroniumbromide niet

is vastgesteld.

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 100151

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 juli 2009
Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 1 november 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 2 en 6.5: 29 november 2023