

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rocuroniumbromide B. Braun 10 mg/ml oplossing voor injectie / infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing voor injectie / infusie bevat 10 mg rocuroniumbromide.
Elke ampul van 5 ml bevat 50 mg rocuroniumbromide.

Voor de 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 bij volwassenen en pediatrie patiënten (van voldragen pasgeborenen tot adolescenten tot 18 jaar, 0 tot < 18 jaar) geïndiceerd als adjuvans bij algemene anesthesie ter vergemakkelijking van de tracheale intubatie gedurende routine-inductie en voor het verkrijgen van spierverslapping tijdens chirurgische ingrepen.

Rocuroniumbromide is bij volwassenen tevens geïndiceerd ter vergemakkelijking van tracheale intubatie tijdens spoedinductie en als adjuvans ter vergemakkelijking van tracheale intubatie en mechanische beademing op de intensive-careafdeling, 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 en 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.

Chirurgische ingrepen

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.

Volwassenen

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 op de intensive-careafdeling.

Dit geneesmiddel is voor éénmalig gebruik.

Tracheale intubatie:

De standaard intubatiedosis 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.

Pediatrische patiënten:

Voor pasgeborenen (0 tot 27 dagen), zuigelingen (28 dagen tot 2 maanden), peuters (3 maanden tot 23 maanden), kinderen (2 - 11 jaar) en adolescenten (12 tot \leq 17 jaar) is de aanbevolen intubatiedosis tijdens routine anesthesie en de onderhoudsdosering gelijk aan die bij volwassenen.

De werkingsduur van de enkelvoudige intubatiedosis zal echter bij pasgeborenen en zuigelingen langer zijn dan bij kinderen (zie rubriek 5.1).

Voor continue infusie bij pediatrie patiënten, met uitzondering van kinderen, zijn de infusiesnelheden dezelfde als voor volwassenen. Voor kinderen kunnen hogere infusiesnelheden noodzakelijk zijn.

Voor kinderen wordt zodoende dezelfde infusiesnelheid als voor volwassenen aanbevolen voor de aanvangsinfusie en deze dient vervolgens aangepast 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 bij pediatrie patiënten is beperkt.

Rocuroniumbromide wordt daarom niet aanbevolen voor vergemakkelijking van tracheale intubatie tijdens spoedinductie bij pediatrie patiënten.

Oudere patiënten en patiënten met lever- en/of galwegaandoeningen en/of nierinsufficiëntie:

De standaard intubatedosis voor geriatrie 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, de aanbevolen infusiesnelheid van 0,3 - 0,4 mg/kg/uur (zie ook continue infusie).

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 het vetvrije lichaamsgewicht.

Gebruik op de intensive-careafdeling

Tracheale intubatie:

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

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

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. 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. Hoewel het niet gebruikelijk is in de medische praktijk, dient het gebruik van een blokkade-omkerend middel (zoals sugammadex of acetylcholine-esteraseremmers) overwogen te worden, vooral in die gevallen waar spierzwakte mogelijk zou kunnen optreden.

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 spierverslappers op de intensive-careafdeling 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 spierverslappers. 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 spierverslappers en met geschikte neuromusculaire monitortechnieken.

Myopathie is regelmatig 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).

Bij gebruik van suxamethonium voor intubatie moet de patiënt volledig klinisch hersteld zijn van de neuromusculaire blokkade als gevolg van dit middel voordat rocuroniumbromide wordt toegediend.

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

Lever- en/of galwegaandoeningen 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 gaan met een verlengde circulatietijd, zoals cardiovasculaire aandoeningen, gevorderde leeftijd en oedeemvorming met als gevolg een toename van het distributievolume, kunnen bijdragen aan een vertraagde aanvang van het effect. De werkingsduur kan ook verlengd zijn 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 de respons.

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.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, en is daarmee in feite 'natriumvrij'.

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.

Effect van andere geneesmiddelen op rocuroniumbromide

Versterkt effect:

- Gehalogeneerde vluchtige anesthetica versterken de neuromusculaire blokkade voor rocuroniumbromide. Het effect wordt pas duidelijk met onderhoudsdosering (zie rubriek 4.2). De opheffing van de blokkade met acetylcholine-esteraseremmers zou ook kunnen worden geremd.
- Hoge doses van: thiopental, methohexital, ketamine, fentanyl, gammahydroxyboterzuur, etomidat en propofol
- Na intubatie met suxamethonium. (zie rubriek 4.4)
- Langdurig gelijktijdig gebruik van corticosteroïden en Rocuroniumbromide B. Braun 10 mg/ml op de intensive-careafdeling 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, kinidine en zijn isomeer kinine, protamine, adrenerge blokkerende middelen, magnesiumzouten, calciumantagonisten, lithiumzouten en lokale anesthetica (lidocaïne i.v., bupivacaïne epiduraal) en acute toediening van fenytoïne of bètablokkers.

Recurarisatie is gemeld na postoperatieve toediening van: aminoglycoside, lincosamide, polypeptide-antibiotica, acylaminopenicillines, kinidine, kinine en magnesiumzouten (zie rubriek 4.4).

Verminderd effect:

- neostigmine, edrofonium, pyridostigmine, aminopyridinederivaten
- voorafgaande chronische toediening van fenytoïne of carbamazepine
- proteaseremmers

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 zou kunnen resulteren in een versnelde aanvang van het effect van lidocaine.

Pediatrische patiënten

Er is geen formeel onderzoek naar interacties uitgevoerd. De bovengenoemde interacties voor volwassenen en hun bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik (zie rubriek 4.4) moeten ook in acht worden genomen voor pediatriese patiënten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van rocuroniumbromide bij zwangere vrouwen. Dierproeven lieten geen direct of indirect schadelijke effecten zien. Wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Rocuroniumbromide mag uitsluitend tijdens de zwangerschap worden toegediend indien strikt noodzakelijk en indien de behandelend arts beslist dat de voordelen opwegen tegen de risico's.

Sectio caesarea

Bij patiënten die een sectio caesarea ondergaan, kan rocuroniumbromide in het kader van een procedure voor spoedinductie worden gebruikt, op voorwaarde dat er geen intubatiemoeilijkheden worden verwacht en een toereikende dosis anestheticum wordt toegediend, of na met suxamethonium vergemakkelijkt intubatie. Gebruik van rocuroniumbromide tijdens een sectio caesarea is veilig gebleken bij een dosis van 0,6 mg/kg lichaamsgewicht. Het heeft geen invloed op de Apgar-score, de foetale spierspanning of de cardiorespiratoire aanpassing.

In bloedmonsters van de navelstreng is aangetoond dat enkel beperkte hoeveelheden rocuroniumbromide de placenta passeren, welke geen klinische bijwerkingen in de pasgeborene tot gevolg hebben.

NB1: doses van 1,0 mg/kg zijn onderzocht gedurende spoedinductie van anesthesie, maar niet in patiënten die sectio caesarea ondergingen.

NB2: De opheffing van de neuromusculaire blokkade die wordt veroorzaakt door neuromusculaire-overgangblokkerende stoffen, kan worden geremd of ontoereikend zijn bij patiënten die magnesiumzouten voor pre-eclampsie krijgen toegediend, omdat magnesiumzouten de neuromusculaire blokkade versterken. De dosis rocuroniumbromide dient daarom bij deze patiënten te worden verlaagd en getitreerd te worden aan de hand van de spierrespons.

Borstvoeding

Het is niet bekend of rocuroniumbromide/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Andere geneesmiddelen uit deze klasse lieten een kleine excretie in de moedermelk zien en een lage resorptie bij de zuigeling. Dierproeven lieten een excretie van rocuroniumbromide in moedermelk zien in niet-significante hoeveelheden.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met rocuroniumbromide moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens met betrekking tot 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. Omdat rocuroniumbromide als adjuvans bij algehele anesthesie wordt gebruikt, dienen voor ambulante patiënten de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen na een algehele anesthesie in acht te worden genomen.

4.8 Bijwerkingen

De frequentie van bijwerkingen is als volgt geclassificeerd:

Soms/zelden	<i>($\geq 1/10.000$ tot $< 1/100$)</i>
Zeer zelden	<i>(< 1/10.000)</i>
Niet bekend	<i>(de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</i>

Frequenties zijn schattingen die zijn verkregen uit postmarketing-surveillance-rapporten en gegevens uit de algemene literatuur.

Postmarketing-surveillancegegevens kunnen geen precieze incidentiecijfers opleveren. Om deze reden werd de meldingsfrequentie over drie in plaats van over vijf categorieën verdeeld.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn pijn en/of lokale reactie rond de injectieplaats, veranderingen in vitale functies en verlengde neuromusculaire blokkade. De meest frequent gemelde ernstige bijwerkingen tijdens postmarketing-surveillance zijn 'anafylactische en anafylactoïde reacties' en de daarbij voorkomende symptomen. Zie ook de verklaringen hieronder.

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden:

- Overgevoeligheid
- Anafylactische reactie*
- Anafylactoïde reactie*
- Anafylactische shock
- Anafylactoïde shock

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer zelden:

- Slappe verlamming

Oogaandoeningen

Niet bekend:

- Mydriase, gefixeerde pupillen (in de context van een mogelijke toename van de permeabiliteit of aantasting van de integriteit van de bloed-hersenbarrière)

Hartaandoeningen

Soms/zelden:

- Tachycardie

Niet bekend:

- Kounis-syndroom

Bloedvataandoeningen

Soms/zelden:

- Hypotensie

Zeer zelden:

- Circulatoire collaps en shock
- Rood aanlopen

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden:

- Bronchospasmen

Niet bekend:

- Apneu
- Ademhalingsinsufficiëntie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden:

- Rash, erythemateuze rash
- Angioneurotisch oedeem
- Urticaria
- Jeuk
- Exantheem

Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en botaandoeningen

Zeer zelden:

- Skeletspierzwakte (na langdurig gebruik op de ICU)
- Steroïdmyopathie (na langdurig gebruik op de ICU) (zie rubriek 4.4)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer zelden:

- Gezichtsedeem

Soms/zelden:

- Geneesmiddel ineffectief
- Geneesmiddeleffect / therapeutische respons afgenomen
- Geneesmiddeleffect / therapeutische respons toegenomen
- Pijn op de injectieplaats en/of lokale reacties*

Onderzoeken

Zeer zelden:

- Verhoogde histaminespiegel*

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Zeer zelden:

- Luchtwegcomplicatie door anesthesie

Soms/zelden:

- Verlengde neuromusculaire blokkade*
- Vertraagd herstel van de anesthesie

Pediatrische patiënten

Een meta-analyse van 11 klinische onderzoeken bij pediatrische patiënten (n = 704) met rocuroniumbromide (maximaal 1 mg/kg) liet zien dat met een frequentie van 1,4 % als bijwerking tachycardie werd geïdentificeerd.

***Informatie over specifieke bijwerkingen**

Anafylaxie

Alhoewel zeer zelden, zijn ernstige anafylactische/anafylactoïde reacties op neuromusculair blokkerende stoffen, waaronder rocuroniumbromide, gerapporteerd. Anafylactische/anafylactoïde reacties zijn: bronchospasme, cardiovasculaire veranderingen (bijvoorbeeld hypotensie, tachycardie, circulatoire collaps – shock) en veranderingen aan de huid (bijvoorbeeld angio-oedeem, urticaria). Deze reacties zijn in sommige gevallen fataal geweest. Vanwege de mogelijke ernst van deze reacties dient men er altijd rekening mee te houden en de nodige voorzorgsmaatregelen te 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 op de plaats van injectie als systemisch, dient men bij de toediening van deze geneesmiddelen steeds bedacht te zijn op het mogelijke optreden van jeuk en erytheem op de plaats van de injectie en/of van systemische histaminoïde (anafylactoïde) reacties (zie ook onder anafylactische reacties boven).

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)spierswakte tot totale en verlengde (skelet)spierverlamming welke leidt tot ademhalingsmoeilijkheden en apnoe.

Myopathie

Myopathie is gemeld na het gebruik van diverse neuromusculaireovergangblokkerende middelen op de ICU in combinatie met corticosteroïden (zie rubriek 4.4).

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen

Het belangrijkste symptoom van een overdosering is een verlengde neuromusculaire blokkade.

In dierstudies trad ernstige cardiovasculaire depressie, met uiteindelijk een circulatoire collaps, pas op na toediening van een cumulatieve dosis van 750 x ED₉₀ (135 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht).

Behandeling

In het geval van overdosering en verlengde neuromusculaire blokkade, moet de patiënt beademd en geseedeerd blijven. Er zijn twee opties voor de opheffing van de neuromusculaire blokkade: (1) Bij volwassenen kan sugammadex worden gebruikt voor opheffing van een zeer sterke (grondige) en diepe blokkade. De toe te dienen dosis sugammadex hangt af van de intensiteit van de neuromusculaire blokkade. (2) Er kan bij het begin van spontaan herstel een acetylcholine-esteraseremmer (bijvoorbeeld neostigmine, edrofonium, pyridostigmine) of sugammadex worden gebruikt en hiervan dient een geschikte dosis te worden toegediend. Wanneer toediening van een acetylcholine-esteraseremmer de neuromusculaire effecten van rocuroniumbromide niet opheft, moet beademing worden voortgezet tot de spontane ademhaling is hersteld. Herhaalde dosering van een acetylcholine-esteraseremmer kan gevaarlijk zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: spierverslapper, perifere 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.

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.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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 2 x ED₉₀) is het intreden van de werking later en is de werkingsduur korter (13 - 26 min). 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-careafdeling 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 een intubatedosis van 0,6 mg/kg is iets korter bij zuigelingen, peuters en kinderen dan bij volwassenen. Vergelijking binnen pediatrie groepen liet zien dat de gemiddelde aanvangstijd bij pasgeborenen en adolescenten tot 18 jaar (1 min) iets langer is dan bij zuigelingen, peuters en kinderen (respectievelijk 0,4, 0,6 en 0,8 min).

De duur van verslapping en de tijd tot herstel neigen bij kinderen korter te zijn dan bij zuigelingen en volwassenen. Vergelijking binnen pediatrie groepen toonde aan dat de gemiddelde tijd tot terugkeer van T3 verlengd was bij pasgeborenen en zuigelingen (respectievelijk 56,7 en 60,7 min) vergeleken met peuters, kinderen en adolescenten (respectievelijk 45,3, 57,6 en 42,9 min).

Gemiddelde (SD) aanvangstijd en klinische duur na initiële intubatedosis van rocuronium van 0,6 mg/kg tijdens (onderhouds)anesthesie met sevofluraan/lachgas en isofluraan/lachgas (pediatrie patiënten) PP-groep*

	Tijd tot maximum blokkade ** (min)	Tijd tot terugkeer van T3 ** (min)
Pasgeborenen (0 - 27 dagen) n = 10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n = 9
Zuigelingen (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)

Adolescenten (12 - 17 jaar) n = 31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n = 30
---------------------------------------	-------------	-------------------------

* Rocuroniumdosis binnen 5 seconden toegediend.

** Berekend vanaf het einde van de toediening van de rocuroniumintubatie-dosis

Bijzondere patiënten

De werkingsduur van onderhoudsdoses van 0,15 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht kan enigszins verlengd zijn bij enfluraan- en isofluraan-anesthesie, bij geriatrische patiënten en bij patiënten met lever- en/of nieraandoeningen (ongeveer 20 min), 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 acetylcholine-esteraseremmers zoals neostigmine, pyridostigmine of edrofonium, antagoniseert 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.

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) eliminatie-halfwaardetijd 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

Het schijnbaar verdelingsvolume bij zuigelingen (3 - 12 maanden) is hoger dan bij oudere kinderen (1 - 8 jaar) en volwassenen. Bij kinderen met een leeftijd van 3 - 8 jaar is de klaring hoger en de eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 20 minuten korter vergeleken met volwassenen en kinderen <3 jaar.

De farmacokinetiek (PK) van rocuroniumbromide bij pediatrische patiënten (n = 146) in de leeftijd van 0 tot 17 jaar werd geëvalueerd met behulp van een populatieanalyse van de samengevoegde farmacokinetische gegevensverzameling uit twee klinische studies bij anesthesie met sevofluraan (inductie) en isofluraan/lachgas (onderhoud). Alle farmacokinetische parameters bleken lineair evenredig te zijn met lichaamsgewicht, geïllustreerd door een vergelijkbare klaring (CL; l/kg/uur). Het distributievolume (l/kg) en de eliminatiehalfwaardetijd (uur) nemen af met de leeftijd (jaar). De farmacokinetische parameters van karakteristieke pediatrische patiënten binnen elke leeftijdsgroep worden beneden samengevat:

Geschatte farmacokinetische parameters (PK) van rocuroniumbromide bij karakteristieke pediatrische patiënten tijdens anesthesie met sevofluraan en lachgas (inductie) en isofluraan/lachgas (onderhoud)

Farmacokinetische parameters (PK)	Leeftijdsbereik patiënt				
	Voldragen pasgeborenen (0 - 27 dagen)	Zuigelingen (28 dagen tot 2 maanden)	Peuters (3 - 23 maanden)	Kinderen (2 – 11 jaar)	Adolescenten (12 - 17 jaar)
Klaring (l/kg/uur)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Distributievolume (l/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
$t_{1/2\beta}$ (uur)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

Geriatrische patiënten en patiënten met nierfalen

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).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Carcinogeniteitsstudies zijn niet uitgevoerd met rocuroniumbromide.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gluconolacton
Natriumacetaat trihydraat
Trinatriumcitraatdihydraat
Water voor injecties

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 ampul: 18 maanden

Na eerste opening: Het product dient onmiddellijk na opening van de ampul 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 en zou dit niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C mogen zijn, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3..

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze polyethyleen (LDPE) ampullen, inhoud: 5 ml

Verpakkingsgrootte:

Verpakking van 20 ampullen elk 5 ml bevattend.

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 geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

De LDPE-ampullen zijn speciaal ontworpen om op luerlock- en luerfitspuiten te passen.

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

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Duitsland

Postadres:
34209 Melsungen, Duitsland
Telefoon: +49-5661-71-0
Fax: +49-5661-71-4567

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

RVG 100155

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 juli 2009
Datum van laatste hernieuwing: 1 november 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.8, 6.1: 24 mei 2024