

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing voor injectie of infusie bevat 10 mg rocuroniumbromide. Elke injectieflacon van 5 ml bevat 50 mg rocuroniumbromide.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 8,18 mg (0,35 mmol) natrium (als natriumchloride en natriumacetaatrihydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie

Heldere, kleurloze tot gele of oranje oplossing.

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

Osmolaliteit: tussen 250 en 320 mOsmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rocuroniumbromide Viatris is geïndiceerd voor volwassen en pediatrische patiënten (van voldragen neonaten tot en met jongeren, van 0 tot 18 jaar) als adjuvans bij algehele anesthesie ter vergemakkelijking van tracheale intubatie tijdens routine-inductie en voor het verkrijgen van verslapping van de skeletspieren tijdens chirurgische ingrepen. Bij volwassenen is rocuroniumbromide tevens geïndiceerd ter vergemakkelijking van de tracheale intubatie tijdens spoedinductie, en als adjuvans op de intensive care afdeling ter vergemakkelijking van intubatie en kunstmatige beademing.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Zoals geldt voor andere neuromusculair blokkerende middelen, mag rocuroniumbromide uitsluiten worden toegediend door, of onder toezicht van een ervaren arts die bekend is met de werking en het gebruik van deze middelen.

Dosering

Zoals bij andere neuromusculair blokkerende stoffen dient de dosering van rocuroniumbromide voor elke patiënt individueel te worden bepaald. Bij het bepalen van de dosis moet rekening worden gehouden met de narcosemethode en de verwachte duur van de chirurgische ingreep, de wijze van sederen en de verwachte beademingsduur, de mogelijke interactie met andere geneesmiddelen die gelijktijdig worden toegediend en de toestand van de patiënt. Het gebruik van een geschikte techniek voor neuromusculaire monitoring wordt aanbevolen om de neuromusculaire blokkade en het herstel van de spierfunctie vast te stellen.

Inhalatieanesthetica versterken de neuromusculair blokkerende werking van rocuroniumbromide. Deze versterking wordt pas klinisch relevant tijdens de anesthesie, wanneer de inhalatieanesthetica de voor interactie benodigde weefselconcentraties hebben bereikt. Daarom dienen bij ingrepen onder inhalatieanesthesie die langer duren dan 1 uur, lagere onderhoudsdoses rocuroniumbromide met minder frequente intervallen te worden toegediend of moet de infusiesnelheid worden verlaagd (zie rubriek 4.5).

Bij volwassen patiënten 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 intensivereafdeling.

Chirurgische ingrepen

Endotracheale intubatie

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

Sectio caesarea

Doseringen van 0,6 mg/kg rocuroniumbromide hebben geen invloed op de Apgar-scores, foetale spierspanning of cardiorespiratoire aanpassing. In bloedmonsters uit de navelstreng is aangetoond dat slechts beperkte hoeveelheden de placenta passeren, welke geen klinische bijwerkingen in de pasgeborene tot gevolg hebben.

Doseringen van 1,0 mg/kg zijn onderzocht gedurende spoedinductie van anesthesie, maar niet bij patiënten die sectio caesarea ondergaan.

Hogere dosering

Mocht er reden zijn voor de keuze van een hogere dosering: aan patiënten zijn initiële doseringen tot 2 mg/kg rocuroniumbromide gegeven zonder dat nadelige cardiovasculaire effecten zijn waargenomen. Het gebruik van een hogere dosering verkort de aanvangstijd en verlengt de werkingsduur (zie rubriek 5.1).

Onderhoudsdosering

De aanbevolen onderhoudsdosering is 0,15 mg/kg rocuroniumbromide. Bij langdurige inhalatieanesthesie dient de dosis te worden verlaagd tot 0,075-0,1 mg/kg rocuroniumbromide. 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- (TOF-) stimulatie aanwezig zijn.

Continue infusie

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

Bij volwassenen onder intraveneuze anesthesie varieert de vereiste infusiesnelheid om de neuromusculaire blokkade op dit niveau te handhaven van 0,3-0,6 mg/kg/uur. Onder inhalatieanesthesie varieert de infusiesnelheid van 0,3-0,4 mg/kg/uur.

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

Pediatrische patiënten

Voor neonaten (0-27 dagen), zuigelingen (28 dagen-2 maanden), peuters (3-23 maanden), kinderen (2-11 jaar) en adolescenten (12-17 jaar) is zowel de aanbevolen intubatiedosis tijdens standaardnarcose als de onderhoudsdosering gelijk aan die voor volwassenen.

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

Voor continue infusie bij pediatrische patiënten zijn de infusiesnelheden, met uitzondering van kinderen, hetzelfde als die voor volwassenen. Voor kinderen kan een hogere infusiesnelheid nodig zijn.

Daarom wordt voor kinderen dezelfde initiële infusiesnelheid als voor volwassenen aanbevolen en deze dient dan aangepast te worden om een spierrespons van 10% van de controlewaarde te houden of om 1 tot 2 responsen op TOF-stimulatie te houden tijdens de ingreep.

De ervaring met rocuroniumbromide bij spoedinductie is bij pediatrische patiënten beperkt. Daarom wordt rocuroniumbromide niet aanbevolen voor vergemakkelijking van tracheale intubatie gedurende spoedinductie bij pediatriche patiënten.

Ouderen en patiënten met een lever- en/of galwegaandoening en/of nierfalen

De standaard intubatiedosis voor ouderen en patiënten met een lever- en/of galwegaandoening en/of leverfalen tijdens routine-inductie van anesthesie is 0,6 mg/kg rocuroniumbromide. Bij patiënten waarbij een verlengde werkingsduur wordt verwacht, dient voor spoedinductie van anesthesie een dosering van 0,6 mg/kg te worden overwogen. Ongeacht de gebruikte anesthesietechniek is de aanbevolen onderhoudsdosering voor deze patiënten 0,075-0,1 mg/kg rocuroniumbromide, en de aanbevolen infusiesnelheid is 0,3-0,4 mg/kg/uur (zie 'Continue infusie' en rubriek 4.4).

Patiënten met overgewicht en obesitas

Bij gebruik bij patiënten met overgewicht of 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.

Ingrepen op de intensivereafdeling

Tracheale intubatie

Voor tracheale intubatie dienen dezelfde doses te worden gebruikt als hierboven zijn beschreven bij chirurgische ingrepen.

Onderhoudsdosering

Het gebruik van een initiële bolusdosis van 0,6 mg/kg rocuroniumbromide wordt aanbevolen, gevolgd door een continu-infuus zodra de spierrespons zich tot 10% hersteld heeft of wanneer 1 tot 2 responsen op TOF-stimulatie aanwezig zijn. De dosering dient altijd te worden aangepast op basis van het effect bij de individuele patiënt. De aanbevolen initiële infusiesnelheid voor volwassenen om 80-90% neuromusculaire blokkade (1 tot 2 responsen op TOF-stimulatie) te behouden is 0,3-0,6 mg/kg/u gedurende het eerste uur van toediening. De infusiesnelheid dient te worden verminderd gedurende de daaropvolgende 6 tot 12 uren, afhankelijk van de individuele respons.

Hierna blijven de doseringsbehoeften redelijk constant.

In klinische studies werd een grote variabiliteit tussen patiënten bij infusiesnelheden per uur gezien. De gemiddelde infusiesnelheid per uur varieerde van 0,2-0,5 mg/kg/u, afhankelijk van de aard en mate van orgaan falen, bijkomende medicatie en de toestand van de individuele patiënt. Om optimaal aan de behoefte van de individuele patiënt tegemoet te komen, wordt sterk aanbevolen de neuromusculaire transmissie te monitoren. Toediening gedurende maximaal 7 dagen is onderzocht.

Speciale patiëntgroepen

Rocuroniumbromide wordt niet aanbevolen voor de vergemakkelijking van kunstmatige beademing bij pediatrische patiënten en ouderen vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor rocuronium of het bromide-ion of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aangezien rocuroniumbromide verlamming van de ademhalingsspieren veroorzaakt, moeten patiënten die dit middel krijgen toegediend, kunstmatig worden beademd totdat de spontane ademhaling voldoende is hersteld. Zoals geldt voor alle neuromusculair blokkerende stoffen, dient vooraf beoordeeld te worden of er moeilijkheden bij intubatie verwacht kunnen worden, in het bijzonder bij een spoedinductie van anesthesie. In geval van moeilijkheden bij intubatie resulterend in een klinische noodzaak tot onmiddellijke opheffing van een door rocuroniumbromide geïnduceerde neuromusculaire blokkade, dient het gebruik van sugammadex te worden overwogen.

Zoals bij andere neuromusculair blokkerende stoffen is restcurarisatie gerapporteerd voor rocuronium. Om complicaties als gevolg van restcurarisatie te voorkomen, wordt aanbevolen om alleen te extuberen nadat de patiënt voldoende hersteld is van de neuromusculaire blokkade. Ouderen (65 jaar of ouder) kunnen een verhoogd risico hebben op een restneuromusculair blok. 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. Indien rocuroniumbromide niet wordt gebruikt als onderdeel van de klinische standaardprocedure, dient het gebruik van een blokkadeopheffend middel (bijv. sugammadex of acetylcholinesteraseremmers) overwogen te worden, vooral in die gevallen waarin de kans op het optreden van restcurarisatie groter is.

Anafylactische reacties kunnen optreden na toediening van neuromusculair blokkerende stoffen. Voorzorgsmaatregelen ter behandeling van dergelijke reacties dienen altijd te worden genomen. Extreme voorzichtigheid is geboden bij eerdere anafylactische reacties op neuromusculair blokkerende stoffen, aangezien allergische kruisovergevoeligheid tussen neuromusculair blokkerende stoffen is gemeld. Aangezien bekend is dat neuromusculair blokkerende stoffen het vrijkomen van histamine kunnen veroorzaken, zowel lokaal op de plaats van de injectie 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. 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/kg rocuroniumbromide.

In het algemeen is verlengde paralyse en/of zwakte van de skeletspieren na langdurig gebruik van spierverslappers op de intensivereafdeling 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. Daarnaast dienen patiënten adequate analgesie en sedatie te krijgen. Bovendien dient de dosering van de spierverslapper aangepast te worden op grond van het effect in de individuele patiënt. Dit dient te worden gedaan door of onder toezicht van een ervaren arts, die vertrouwd is met de werking van spierverslappers en met geschikte neuromusculaire monitortechnieken.

Myopathie is frequent gemeld op de intensive care na langdurig gelijktijdig gebruik van niet-depolariserende neuromusculair blokkerende stoffen en corticosteroiden. Daarom moet de periode van gebruik van spierverslappers zo kort mogelijk te zijn bij patiënten die zowel spierverslappers als corticosteroiden krijgen.

Als suxamethonium wordt gebruikt voor de intubatie, is het aan te raden dat rocuroniumbromide pas wordt toegediend als de patiënt is hersteld van de neuromusculaire blokkade van suxamethonium.

Omdat rocuroniumbromide altijd gebruikt wordt samen met andere geneesmiddelen en vanwege het risico op maligne hyperthermie gedurende anesthesie, zelfs in afwezigheid van bekende inductiefactoren, moeten artsen bekend zijn met de vroege symptomen, bevestigde diagnose en behandeling van maligne hyperthermie voorafgaand aan de anesthesie. Dierstudies laten zien dat rocuroniumbromide geen inductiefactor is voor maligne hyperthermie. Zeldzame van maligne hyperthermie met rocuroniumbromide zijn gemeld post-marketing surveillance, echter het oorzakelijk verband is niet bewezen.

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 significante lever- en/of galaandoeningen en/of nierinsufficiëntie. In deze groepen patiënten is verlenging van de werkingsduur waargenomen bij doses van 0,6 mg/kg rocuroniumbromide.

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 bijdragen aan een vertraging in de aanvang van het effect. De werkingsduur kan ook verlengd zijn vanwege een verlaagde 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 anders kan zijn. De mate en de aard van deze wijzigingen kunnen sterk variëren. Bij patiënten met myasthenia gravis of met het myastheen (Eaton-Lambert) syndroom, kunnen lage doses rocuroniumbromide uitgesproken effecten hebben en moet de dosis rocuroniumbromide worden afgestemd op de respons.

Hypothermie

Bij ingrepen onder hypothermische condities is het neuromusculair blokkerende effect van rocuroniumbromide toegenomen en is de werkingsduur verlengd.

Obesitas

Net als andere neuromusculair blokkerende stoffen kan rocuroniumbromide een verlengde werkingsduur vertonen en een verlengde spontane hersteltijd bij obese patiënten hebben, indien doses berekend worden op grond van het daadwerkelijke lichaamsgewicht.

Brandwonden

Het is bekend dat patiënten met brandwonden een resistentie tegen niet-depolariserende neuromusculair blokkerende stoffen ontwikkelen. Aanbevolen wordt de dosis te titreren op basis van het effect.

Behandeling met magnesiumzouten bij pre-eclampsie

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 pre-eclampsie worden behandeld met magnesiumzouten. De dosering van rocuroniumbromide bij deze patiënten dient te worden verlaagd en te worden getitreerd op geleide van de verkregen spierrespons.

Conditie die de effecten van rocuroniumbromide kunnen versterken

Hypokaliëmie (bijv. na ernstig braken, diarree, behandeling met diuretica), hypermagnesiëmie, hypocalciëmie (na uitgebreide transfusies), hypoproteïnemie, dehydratie, acidose, 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, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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 het neuromusculaire blok van rocuroniumbromide. Het effect wordt pas duidelijk bij onderhoudsdosering (zie rubriek 4.2). Opheffing van het blok met acetylcholinesteraseremmers kan ook geremd zijn.
- Na intubatie met gebruik van suxamethonium (zie rubriek 4.4)
- Langdurig gebruik van corticosteroiden en rocuroniumbromide op de IC kan leiden tot

- verlengde duur van de neuromusculaire blokkade of myopathie (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Andere geneesmiddelen:

- antibiotica: aminoglycoside- en polypeptide antibiotica, lincosamides en acylamino-penicillineantibiotica
- diuretica, kinidine en zijn isomeer kinine, magnesiumzouten, calciumantagonisten, lithiumzouten, lokale anesthetica (lidocaïne i.v., bupivacaine epiduraal) en acute toediening van fenytoïne of β -receptorblokkerende stoffen.

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

Verminderd effect:

- Voorafgaande chronische toediening van corticosteroïden, fenytoïne of carbamazepine
- Proteaseremmers (gabexaat, ulinastatine).

Wisselend effect:

- Toediening van andere niet-depolariserende neuromusculair blokkerende stoffen in combinatie met rocuroniumbromide kan een verzwakking of versterking van het neuromusculaire blok tot gevolg hebben, afhankelijk van de volgorde van toediening en van het neuromusculair blokkerende middel dat wordt gebruikt.
- Suxamethonium, gegeven na de toediening van rocuroniumbromide, kan een versterking of verzwakking van het neuromusculair blokkerende effect tot gevolg hebben.

Effect van rocuronium op andere geneesmiddelen

Rocuroniumbromide in combinatie met lidocaïne kan resulteren in een snellere werkingsaanvang van lidocaïne.

Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen. Ook bij de pediatrische populatie dient rekening te worden gehouden met bovengenoemde interacties voor volwassenen en de bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik van deze middelen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van rocuroniumbromide door zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op een direct of indirect nadelig effect op zwangerschap, embryo- en foetusontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Als een voorzorgsmaatregel, heeft het de voorkeur om het gebruik van rocuroniumbromide te vermijden tijdens de zwangerschap.

Sectio caesarea

Rocuroniumbromide kan worden gebruikt bij een spoedinductie van anesthesie bij patiënten die sectio caesarea ondergaan, mits er geen moeilijkheden bij intubatie worden verwacht en mits er een adequate dosis van anestheticum is toegediend of suxamethonium is gebruikt bij de intubatie. Er is aangetoond dat doseringen van 0,6 mg/kg rocuroniumbromide veilig gebruikt kunnen worden bij sectio caesarea. Rocuroniumbromide heeft geen invloed op de Apgar-score, foetale spierspanning of cardiorespiratoire aanpassing. In bloedmonsters uit de navelstreng is aangetoond dat slechts beperkte hoeveelheden

rocuroniumbromide de placenta passeren, wat geen klinische bijwerkingen in de pasgeborene tot gevolg heeft.

NB1: doseringen van 1,0 mg/kg zijn onderzocht gedurende spoedinductie van anesthesie, maar niet bij patiënten die sectio caesarea ondergaan. Daarom wordt bij deze patiënten slechts een dosis van 0,6 mg/kg aanbevolen.

NB2: 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 pre-eclampsie 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/metabolieten bij de mens worden uitgescheiden in moedermelk. Andere geneesmiddelen van deze categorie vertoonden weinig excretie in de moedermelk en lage resorptie bij de zuigeling. Onbeduidende hoeveelheden rocuroniumbromide zijn gevonden in de melk van zogende ratten. Rocuroniumbromide mag uitsluitend worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven indien de behandelde arts beslist dat de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's. Het wordt aanbevolen om na toediening van een enkelvoudige dosis geen borstvoeding te geven gedurende vijf eliminatiehalfwaardetijden van rocuronium, wat ongeveer 6 uur is.

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

Omdat rocuroniumbromide bij algehele anesthesie wordt gebruikt, moeten voor ambulante patiënten de voorzorgsmaatregelen worden genomen die gebruikelijk zijn na algehele anesthesie.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn pijn/reacties op de injectieplaats, veranderingen in vitale functies en een verlengde neuromusculaire blokkade. De meest frequent gerapporteerde ernstige bijwerking gedurende postmarketingsurveillance is 'anafylactische en anafylactoïde reacties' en verwante symptomen. Zie ook de uitleg onder de tabel.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

MedDRA Systeem/orgaanklassen	MedDRA voorkeurstern¹		Niet bekend² (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
	Soms/zelden² (≥ 1/1.000 tot <1/100 / ≥ 1/10.000 tot <1/1.000)	Zeer zelden² (< 1/10.000)	
Immuunsysteem- aandoeningen		Overgevoeligheid Anafylactische reactie Anafylactoïde reactie	

		Anafylactische shock Anafylactoïde shock	
Zenuwstelselaandoeningen		Slappe paralyse	
Oogaandoeningen			Mydriase ³ Lichtstijve pupillen ³
Hartaandoeningen	Tachycardie		
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Circulatoire collaps en shock Flushing	Kounis-syndroom
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Bronchospasme	Apneu Respiratoir falen
Huid- en onderhuidaandoeningen		Angioneurotisch oedeem Urticaria Huiduitslag Erythemateuze huiduitslag	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierzwakte ⁴ Steroïdmyopathie ⁴	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Geneesmiddel ineffectief Verlaagd geneesmiddeleffect/ verlaagde therapeutische respons Verhoogd geneesmiddeleffect/ verhoogde therapeutische respons Pijn op plaats van injectie Reactie op plaats van injectie	Gezichtsoedeem	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Verlengd neuromusculair blok Vertraagd herstel na anesthesie	Luchtwegcomplicatie van anesthesie	

¹ Frequenties zijn geschat op basis van postmarketingsurveillancemeldingen en gegevens uit de algemene literatuur.

² Exacte frequenties kunnen niet verkregen worden uit postmarketingsurveillancegegevens en daarom is de meldingsfrequentie opgesplitst in 3 categorieën in plaats van 5.

³ In de context van een mogelijke toename van de permeabiliteit of een beschadiging van de bloed-hersensbarrière.

⁴ Na langdurig gebruik op de Intensive Care.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Anafylactische reactie

Hoewel zeer zeldzaam, zijn ernstige anafylactische reacties op neuromusculair blokkerende middelen, inclusief rocuroniumbromide, gerapporteerd. Anafylactische/anafylactoïde reacties omvatten symptomen zoals bronchospasme, cardiovasculaire veranderingen (bijv. hypotensie, tachycardie en circulatoire collaps/shock) en cutane veranderingen (bijv. angio-oedeem en urticaria). Deze reacties hadden in sommige gevallen een fatale afloop. Vanwege de mogelijke ernst van deze reacties dient men er altijd rekening mee te houden en de nodige voorzorgsmaatregelen te nemen (zie ook rubriek 4.4).

Histamineafgifte en histaminoïde reacties

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 optreden van jeuk en erytheem op de injectieplaats en/of van systemische histaminoïde (anafylactoïde) reacties (zie ook hierboven onder 'Anafylactische reacties').

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/kg rocuroniumbromide.

Verlengde neuromusculaire blokkade

De meest voorkomende bijwerking bij de klasse niet-depolariserende blokkerende stoffen is verlenging van de farmacologische werking van het middel na de benodigde tijd. Dit kan variëren van skeletspierzwakte tot totale en verlengde skeletspierverlamming, die leidt tot ademhalingsmoeilijkheden en apneu.

Myopathie

Myopathie is gemeld na gebruik van verschillende neuromusculair blokkerende middelen in combinatie met corticosteroiden op de Intensive Care (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

Lokale reacties op de injectieplaats

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

Pediatrische patiënten

Uit een meta-analyse van 11 klinische onderzoeken bij pediatrie 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 geval van overdosering en verlengde neuromusculaire blokkade moet de patiënt beademd en gesedeerd blijven. In deze situatie zijn er 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 acetylcholine-esteraseremmende stof geen opheffing van de neuromusculaire effecten van rocuroniumbromide bewerkstelligt, moet de beademing worden voortgezet totdat de spontane ademhaling is hersteld. Herhaalde dosering van een acetylcholine-esteraseremmer kan gevaarlijk zijn.

In dierstudies trad ernstige onderdrukking van de cardiovasculaire functie die uiteindelijk tot hartfalen leidde pas op nadat een cumulatieve dosis van $750 \times ED_{90}$ (135 mg/kg) was toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: spierverslappers, perifeer werkende middelen, overige quaternaire ammoniumverbindingen.

ATC-code: M03AC09

Werkingsmechanisme

Rocuroniumbromide is een matig krachtig werkend niet-depolariserend neuromusculair blokkerend middel met een snelle aanvang van het effect, en met alle karakteristieke farmacologische eigenschappen van deze categorie geneesmiddelen (curariform). Het blokkeert competitief de cholinerge nicotinereceptoren ter hoogte van de motorische eindplaat. Deze werking wordt geantagoneerd door acetylcholinesteraseremmers, zoals neostigmine, edrofonium en pyridostigmine.

Farmacodynamische eigenschappen

De ED_{90} (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 gebalanceerde anesthesie ongeveer 0,3 mg/kg rocuroniumbromide. De ED_{95} bij pasgeborenen en zuigelingen is lager dan bij volwassenen en kinderen (respectievelijk 0,25, 0,35 en 0,40 mg/kg).

De klinische werkingsduur (de tijdsduur tussen het moment van toediening en het optreden van het herstel van de spierrespons tot 25% van de controlewaarde) bij een dosering van 0,6 mg/kg rocuroniumbromide is 30-40 minuten. De totale werkingsduur (de tijdsduur tot spontaan herstel van de spierrespons tot 90% van de controlewaarde) is 50 minuten. De gemiddelde tijd tot spontaan herstel van de spierrespons van 25% tot 75% van de controlewaarde na een bolusdosis van 0,6 mg/kg rocuroniumbromide is 14 minuten. Met een lagere dosis van 0,3-0,45 mg/kg rocuroniumbromide ($1-1,5 \times ED_{90}$) is de aanvangstijd later en de werkingsduur korter. Met een hogere dosis van 2 mg/kg is de werkingsduur 110 minuten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Intubatie tijdens routine anesthesie

Binnen 60 seconden na intraveneuze toediening van een dosis van 0,6 mg/kg rocuroniumbromide (2 x ED₉₀ bij gebalanceerde anesthesie) kunnen bij bijna alle patiënten geschikte intubatiecondities worden verkregen. Bij 80% van deze patiënten worden de intubatiecondities als uitstekend beoordeeld. Binnen 2 minuten wordt een algemene spierverslapping bereikt die geschikt is voor elk type ingreep. Na toediening van 0,45 mg/kg rocuroniumbromide worden na 90 seconden aanvaardbare intubatiecondities bereikt.

Spoedinductie

Tijdens versnelde intubatieprocedure van anesthesie met propofol of fentanyl /thiopental worden binnen 60 seconden geschikte intubatiecondities bereikt bij resp. 93% en 96% van de patiënten, na toediening van een dosis van 1,0 mg/kg rocuroniumbromide. Hiervan wordt 70% als uitstekend beoordeeld. De klinische werkingsduur is bij deze dosis ongeveer 1 uur, waarna de neuromusculaire blokkade veilig kan worden opgeheven. Na toediening van een dosis van 0,6 mg/kg rocuroniumbromide worden binnen 60 seconden geschikte intubatiecondities bereikt bij resp. 81% en 75% van de patiënten, bij een versnelde intubatieprocedure van anesthesie met propofol of fentanyl/thiopental.

Pediatrische patiënten

De gemiddelde tijd voordat de werking intreedt bij zuigelingen, peuters en kinderen bij een intubatiedosis van 0,6 mg/kg 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 minuut) iets langer is dan bij zuigelingen, peuters en kinderen (respectievelijk 0,4, 0,6 en 0,8 minuten).

De ontspanningsduur en de tijd tot herstel zijn over het algemeen korter bij kinderen dan bij zuigelingen en volwassenen. Uit vergelijking van pediatrie leeftijdsgroepen bleek dat de gemiddelde tijd tot opnieuw optreden van T3 verlengd was bij neonaten en zuigelingen (resp. 56,7 en 60,7 minuten) vergeleken met peuters, kinderen en jongeren (resp. 45,3, 37,6 en 42,9 minuten).

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

	Tijd tot maximale blokkade ** (min)	Tijd tot opnieuw optreden van T3 **
Neonaten (0-27 dagen) n=10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
Zuigelingen (28 dagen-≤3 maanden)	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 (11-17 jaar) n=31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n=30

* Rocuroniumdosis toegediend binnen 5 seconden.

**² Berekend vanaf het einde van de toediening van de rocuronium-intubatiedosis

Ouderen en patiënten met lever- en/of galwegaandoeningen en/of nierinsufficiëntie

De werkingsduur van onderhoudsdoses van 0,15 mg/kg rocuroniumbromide kan enigszins verlengd zijn bij enfluraan- en isofluraan-anesthesie, bij ouderen en bij patiënten met lever- of nieraandoeningen (circa 20 minuten), wanneer deze wordt vergeleken met die bij patiënten met normaal functionerende uitscheidingsorganen onder intraveneuze anesthesie (circa 13 minuten) (zie rubriek 4.2). Bij herhaalde onderhoudsdoses volgens de aanbevelingen is geen cumulatie van het effect (toenemende verlenging van de werkingsduur) waargenomen.

Intensive care

Na langdurig continue infusie op de intensive care is de tijd tot herstel van de TOF-ratio tot 0,7 afhankelijk van de diepte van de neuromusculaire blokkade aan het einde van het infuus. 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 ongeveer 1,5 (1-5) uur bij patiënten zonder falen van meerdere organen (multiple organ failure) en 4 (1-25) uur bij patiënten met multi-orgaan falen.

Cardiovasculaire operaties

Bij patiënten die cardiovasculaire chirurgie ondergaan, zijn de meest voorkomende cardiovasculaire veranderingen tijdens de aanvang van de maximumblokkade bij doses van 0,6-0,9 mg/kg rocuroniumbromide: 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.

Antagoneren van de spierverslappende werking

Toediening van sugammadex of acetylcholinesteraseremmers, zoals neostigmine, pyridostigmine of edrofonium, antagoniseert de werking van rocuroniumbromide. Sugammadex kan worden gegeven voor standaardopheffing (bij 1-2 posttetanische tellingen (PTC) tot terugkeer van T₂), of voor onmiddellijke opheffing (3 minuten na toediening van rocuroniumbromide).

Acetylcholinesteraseremmers kunnen worden toegediend bij terugkeer van T₂ of de eerste verschijnselen van klinisch herstel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie, distributie en eliminatie

Na intraveneuze toediening van één enkele bolusdosis met Rocuroniumbromide oplossing voor injectie verloopt de plasmaconcentratie in de tijd in drie exponentiële fasen. Bij normale 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.

Rocuroniumbromide wordt uitgescheiden in de urine en de 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 en 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 en met 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/kg/uur). Het verdelingsvolume (l/kg) en de eliminatie-halfwaardetijd (uur) nemen af met de leeftijd (jaren). De farmacokinetische parameters van typische pediatriche patiënten binnen elke leeftijdsgroep worden hieronder samengevat:

Geschatte farmacokinetische parameters van rocuroniumbromide in typische pediatriche patiënten tijdens anesthesie met sevofluraan en lachgas (inductie) en isofluraan/lachgas (onderhoud)

Farmacokinetische parameters	Leeftijdsbereik patiënten				
	Voldragen neonaten (0-27 dagen)	Zuigelingen (28 dagen t/m 2 maanden)	Peuters (3 t/m 23 maanden)	Kinderen (2-11 jaar)	Jongeren (11-17 jaar)
CL (l/kg/u)	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)
$t_{1/2\beta}$ (u)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

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

In gecontroleerde studies was de plasmaklaring bij ouderen en patiënten met nierfalen verlaagd, in de meeste studies echter zonder de grens statistische significantie te bereiken. Bij patiënten met een leverfalen is de gemiddelde eliminatie-halfwaardetijd verlengd met 30 minuten en is de gemiddelde plasmaklaring verminderd met 1 ml/kg/min (zie ook rubriek 4.2).

Intensive Care

Indien toegediend als 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 gecontroleerde klinische studies, afhankelijk van de aard en mate van (multi)orgaanfalen en de toestand van de patiënt. Bij patiënten met multiorgaanfalen 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.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten in non-klinische studies zijn alleen waargenomen bij blootstellingen die in voldoende mate boven de maximale blootstelling bij de mens lagen. Deze effecten zijn daardoor weinig relevant voor de klinische praktijk.

Voor de meestal zeer complexe klinische situatie van de IC-patiënt bestaat geen goed diermodel. Daarom is de veiligheid van rocuroniumbromide voor het vergemakkelijken van kunstmatige beademing op de Intensive Care voornamelijk beoordeeld op basis van de resultaten verkregen uit klinische studies.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaat trihydraat
IJsazijn (voor pH-aanpassing)
Natriumchloride
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Fysische onverenigbaarheid is vastgesteld wanneer rocuroniumbromide werd toegevoegd aan oplossingen met de volgende werkzame stoffen: amfotericine, amoxicilline, azathioprine, cefazoline, cloxacilline, dexamethason, diazepam, enoximon, erytromycine, famotidine, furosemide, hydrocortisonnatriumsuccinaat, insuline, intralipid, methohexital, methylprednisolon, prednisolonnatriumsuccinaat, thiopental, trimethoprim en vancomycine.

Dit geneesmiddel mag niet worden vermengd met andere geneesmiddelen dan de geneesmiddelen die worden vermeld in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 2 jaar

Na verdunning:

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 72 uur onder de 30°C. Uit microbiologisch oogpunt moet het verdunde product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt zijn de bewaartijden in gebruik en de bewaarcondities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker/toediener. Deze zouden normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij de verdunning onder gecontroleerde en goedgekeurde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Vóór opening: Bewaren in de koelkast (2°C–8°C).

Bewaren buiten de koelkast:

Rocuroniumbromide oplossing voor injectie 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 in de koelkast worden teruggeplaatst als het eenmaal buiten de koelkast is gehouden. De bewaartijd mag niet langer zijn dan de houdbaarheid van het product.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen injectieflacon (type I) met stop (bromobutylrubber) en geel aluminium 'flip off'-zegel.
Verpakkingsgrootte: 10 x 5ml

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Enkel voor eenmalig gebruik.

Eventuele ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

De oplossing moet voor gebruik visueel worden geïnspecteerd. Alleen heldere oplossingen vrij van deeltjes mogen worden gebruikt.

Rocuroniumbromide oplossing voor injectie is verenigbaar gebleken met: natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), glucose 50 mg/ml (5%), glucose 50 mg/ml (5%) in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), water voor injecties, ringerlactaatoplossing en Haemaccel voor in-gebruik-concentraties van 0,5 mg/ml en 2 mg/ml.

Indien Rocuroniumbromide oplossing voor injectie wordt toegediend via dezelfde infuuslijn die ook voor andere geneesmiddelen wordt gebruikt, is het van belang dat deze infuuslijn voldoende wordt gespoeld (bijv. met 9 mg/ml natriumchloride (0,9%) oplossing voor infusie) tussen toediening van Rocuroniumbromide oplossing voor injectie 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.

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

Viatris Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

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

RVG 110257

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 september 2013

Datum van laatste verlenging: 06 juni 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 25 juli 2024.