

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rocuroniumbromide Hospira 10 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml Rocuroniumbromide Hospira bevat 10 mg rocuroniumbromide.

Elke flacon van 5 ml bevat 50 mg rocuroniumbromide.

Elke flacon van 10 ml bevat 100 mg rocuroniumbromide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.

Heldere, kleurloze tot geel/oranje oplossing.

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

Osmolaliteit: 256-312 mOsmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rocuroniumbromide Hospira is geïndiceerd bij volwassen en pediatrie patiënten (van voldragen pasgeborenen tot adolescenten [van 0 tot 18 jaar]) als adjuvans bij algemene anesthesie om intubatie van de trachea te vergemakkelijken tijdens routine-inductie en om de skeletspieren te laten verslappen tijdens chirurgische ingrepen.

Bij volwassenen is Rocuroniumbromide Hospira ook geïndiceerd om intubatie van de trachea te vergemakkelijken tijdens spoedinductie en als adjuvans op de afdeling intensive care om de intubatie van de trachea en mechanische beademing voor kortstondig gebruik te vergemakkelijken (zie ook rubrieken 4.2 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Net als andere neuromusculair blokkerende middelen mag Rocuroniumbromide Hospira uitsluitend worden toegediend door, of onder toezicht van, ervaren artsen die vertrouwd zijn met de werking en het gebruik van deze geneesmiddelen.

Zoals bij andere neuromusculair blokkerende middelen moet de dosering van Rocuroniumbromide Hospira voor elke patiënt individueel bepaald worden. Bij het bepalen van de dosis moet rekening worden gehouden met de gebruikte methode voor anesthesie en de verwachte duur van de operatie, de sedatiemethode en de verwachte duur van de mechanische beademing, de mogelijke interactie met andere geneesmiddelen die gelijktijdig toegediend worden, en de toestand van de patiënt.

Het gebruik van een geschikte neuromusculaire monitortechniek wordt aanbevolen om de

neuromusculaire blokkade en het herstel van de spierfunctie te evalueren.

Chirurgische ingrepen

Inhalatieanesthetica versterken de neuromusculair blokkerende werking van Rocuroniumbromide Hospira. Die versterking wordt pas klinisch relevant tijdens het verloop van de narcose, wanneer de inhalatieanesthetica de weefselconcentraties bereiken die voor deze interactie nodig zijn. Bij chirurgische ingrepen onder inhalatieanesthesie die langer dan één uur duren, moeten daarom lagere onderhoudsdoses Rocuroniumbromide Hospira met minder frequente intervallen gegeven worden, of moet de infusiesnelheid verlaagd worden (zie rubriek 4.5).

Volwassenen

Bij volwassenen kan het volgende doseringsschema als algemene richtlijn dienen voor intubatie van de trachea en spierverslapping tijdens korte of langdurige chirurgische procedures en voor gebruik op de afdeling intensive care.

Intubatie van de trachea

Bij standaardnarcose bedraagt de gebruikelijke dosis Rocuroniumbromide Hospira 0,6 mg/kg, waarna bij zowat alle patiënten binnen 60 seconden goede intubatiecondities worden bereikt. Een dosis van 1,0 mg/kg Rocuroniumbromide Hospira wordt aanbevolen om de tracheale intubatie tijdens een spoedinductie te vergemakkelijken, waarna bij zowat alle patiënten binnen 60 seconden goede intubatiecondities worden bereikt. Wordt een dosis van 0,6 mg/kg Rocuroniumbromide Hospira gebruikt voor een spoedinductie, dan wordt aanbevolen om de patiënt 90 seconden na toediening van Rocuroniumbromide Hospira te intuberen.

In rubriek 4.6 staat meer informatie over het gebruik van Rocuroniumbromide Hospira tijdens een spoedinductie bij patiënten die een keizersnede ondergaan.

Onderhoudsdosering

De aanbevolen onderhoudsdosis bedraagt 0,15 mg/kg Rocuroniumbromide Hospira. Bij langdurige inhalatieanesthesie moet die verlaagd worden naar 0,075-0,1 mg/kg Rocuroniumbromide Hospira. De onderhoudsdoses worden het best toegediend wanneer de spierrespons tot 25% van de controlewaarde hersteld is, of wanneer 2 tot 3 responsen op 'train of four'-stimulatie (TOF) aanwezig zijn.

Continue infusie

Als Rocuroniumbromide Hospira toegediend wordt via een continue infusie, wordt aanbevolen om een ladingsdosis van 0,6 mg/kg Rocuroniumbromide Hospira te geven en vervolgens de toediening via een infuus op te starten zodra de neuromusculaire respons zich begint te herstellen. De infusiesnelheid moet zodanig worden afgestemd dat de spierrespons wordt gehandhaafd op 10% van de controlewaarde, of 1 tot 2 responsen op TOF-stimulatie aanwezig blijven. Bij volwassenen onder intraveneuze anesthesie varieert de infusiesnelheid die nodig is om de neuromusculaire blokkade op dit niveau te houden, van 0,3 tot 0,6 mg/kg/uur. Onder inhalatieanesthesie gaat het om een infusiesnelheid van 0,3-0,4 mg/kg/uur. Het is essentieel om de neuromusculaire blokkade voortdurend op te volgen, aangezien de vereisten voor de infusiesnelheid van patiënt tot patiënt verschillen en afhankelijk zijn van de gebruikte anesthesietechniek.

De dosis is individueel en daarom is opvolging essentieel. De bovenvermelde doses moeten als een richtlijn gezien worden.

Pediatrische patiënten

Voor pasgeborenen (0-27 dagen), baby's (28 dagen-2 maanden), peuters (3-23 maanden),

kinderen (2-11 jaar) en adolescenten (12-17 jaar) zijn de aanbevolen intubatiedosis tijdens standaardnarcose en de onderhoudsdosis vergelijkbaar met die bij volwassenen.

Het is wel zo dat een enkele intubatiedosis langer werkzaam blijft bij pasgeborenen en baby's dan bij kinderen (zie rubriek 5.1).

Voor een continue infusie bij pediatrie patiënten is de infusiesnelheid dezelfde als bij volwassenen, behalve voor kinderen (2-11 jaar). Voor kinderen van 2–11 jaar kunnen hogere infusiesnelheden nodig zijn.

Voor kinderen (2-11 jaar) worden dezelfde initiële infusiesnelheden aanbevolen als voor volwassenen. Die moeten zodanig worden aangepast dat tijdens de ingreep een spierrespons van 10% van de controlewaarde wordt gehandhaafd, of 1 tot 2 responsen op 'train of four'-stimulatie (TOF).

De ervaring met rocuronium tijdens spoedinductie bij pediatrie patiënten is beperkt.

Rocuroniumbromide Hospira wordt daarom niet aanbevolen om de intubatie van de trachea te vergemakkelijken tijdens een spoedinductie bij pediatrie patiënten.

Geriatrische patiënten en patiënten met een lever- en/of galwegaandoening en/of nierinsufficiëntie

De standaard intubatiedosis voor geriatrische patiënten en patiënten met een lever- en/of galwegaandoening en/of nierinsufficiëntie bedraagt tijdens een routine-inductie van anesthesie 0,6 mg/kg Rocuroniumbromide Hospira. Een dosis van 0,6 mg/kg moet overwogen worden voor spoedinductie bij patiënten bij wie een verlengde werkingsduur verwacht wordt.

Ongeacht de anesthesietechniek bedraagt de aanbevolen onderhoudsdosis voor deze patiënten 0,075 tot 0,1 mg/kg Rocuroniumbromide Hospira, en de aanbevolen infusiesnelheid varieert van 0,3 tot 0,4 mg/kg/uur (zie 'Continue infusie').

Patiënten met overgewicht en obesitas

Wordt dit product gebruikt bij patiënten met overgewicht en obesitas (gedefinieerd als patiënten met een lichaamsgewicht van 30% of meer boven het ideale lichaamsgewicht), dan moeten de doses worden verlaagd, rekening houdend met de vetvrije lichaamsmassa.

Procedures op de afdeling intensive care

Tracheale intubatie

Voor tracheale intubatie moeten dezelfde doses worden gebruikt als hierboven beschreven bij chirurgische procedures.

Onderhoudsdosering

Het gebruik van een ladingsdosis van 0,6 mg/kg Rocuroniumbromide Hospira wordt aanbevolen, gevolgd door een continue infusie zodra de spierrespons zich heeft hersteld tot 10% of tot zich opnieuw 1 tot 2 responsen op 'train of four'-stimulatie voordoet. De dosering moet altijd afgestemd worden op de behoeften van de individuele patiënt. De aanbevolen initiële infusiesnelheid om de neuromusculaire blokkade te handhaven op 80-90% (1 tot 2 responsen op TOF-stimulatie) bedraagt 0,3 tot 0,6 mg/kg/uur tijdens het eerste uur van toediening. Nadien moet die gedurende de volgende 6 tot 12 uur verlaagd worden, afhankelijk van de individuele respons. Vervolgens blijven individuele dosisvereisten relatief constant.

Tijdens klinische studies werden grote verschillen in infusiesnelheden vastgesteld. De

gemiddelde infusiesnelheden varieerden van 0,2 tot 0,5 mg/kg/uur, afhankelijk van de aard en de ernst van het orgaanfalen, de gelijktijdig toegediende medicatie en de individuele kenmerken in de patiënt. Om de toestand van elke patiënt afzonderlijk onder controle te houden, wordt sterk aanbevolen om de neuromusculaire transmissie op te volgen. Er is onderzoek gedaan naar toediening gedurende maximaal 7 dagen.

Speciale patiëntengroepen

Rocuroniumbromide Hospira wordt niet aanbevolen om mechanische beademing te vergemakkelijken bij pediatrie en geriatrische patiënten, omdat er te weinig gegevens zijn over de veiligheid en de doeltreffendheid.

Wijze van toediening

Rocuroniumbromide Hospira wordt intraveneus toegediend als een bolusinjectie of een continue infusie (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (een van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) of voor het bromide-ion.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Omdat Rocuroniumbromide Hospira de ademhalingspijpen verlamt, is ademhalingsondersteuning verplicht voor patiënten die met dit geneesmiddel behandeld worden, tot ze weer zelfstandig kunnen ademen. Net als bij alle andere neuromusculaire blokkers is het belangrijk om te anticiperen op intubatiemoeilijkheden, zeker in geval van een spoedinductie. Wanneer zich problemen met de intubatie voordoen en het klinisch nodig is om de neuromusculaire blokkade op te heffen die rocuronium had opgewekt, moet het gebruik van sugammadex overwogen worden.

Net als met andere neuromusculaire blokkers is een verlenging van de neuromusculaire blokkade gemeld bij het gebruik van Rocuroniumbromide Hospira. Om complicaties als gevolg daarvan te vermijden, wordt aanbevolen om alleen te extuberen als de patiënt voldoende hersteld is van de neuromusculaire blokkade. Er kan een verhoogd risico zijn op residuele neuromusculaire blokkade bij oudere patiënten (65 jaar of ouder). Er moet ook rekening worden gehouden met andere factoren die een verlenging van de neuromusculaire blokkade na extubatie in de postoperatieve fase kunnen veroorzaken (zoals interacties met andere geneesmiddelen of de toestand van de patiënt). Als het al geen deel uitmaakt van de standaardprocedure, moet het gebruik van een herstelmiddel overwogen worden (zoals sugammadex of acetylcholinesteraseremmers), zeker wanneer de kans op een verlenging van de neuromusculaire blokkade groter is.

Het is essentieel om te verzekeren dat de patiënt zelfstandig, diep en regelmatig ademhaalt voordat u de operatiekamer verlaat na anesthesie.

Anafylactische reacties zijn mogelijk na toediening van neuromusculaire blokkers. Er moeten steeds voorzorgsmaatregelen genomen worden om dergelijke reacties te behandelen. Zeker wanneer zich eerder anafylactische reacties voordeden op neuromusculaire blokkers, zijn

speciale voorzorgsmaatregelen nodig, omdat allergische kruisreacties op neuromusculaire blokkers gemeld zijn.

In het algemeen is verlengde paralyse en/of skeletspierzwakte vastgesteld na langdurig gebruik van neuromusculaire blokkers op de afdeling intensive care. Om een mogelijke

verlenging van de neuromusculaire blokkade en/of overdosering te helpen voorkomen, wordt sterk aanbevolen om neuromusculaire transmissie op te volgen tijdens het gebruik van neuromusculaire blokkers. Daarnaast moeten patiënten ook adequate anelgesie en sedatie krijgen. Bovendien moeten neuromusculaire blokkers afgestemd worden op het effect bij individuele patiënten en dat moet gebeuren door of onder toezicht van ervaren artsen die vertrouwd zijn met de werking en met geschikte technieken voor neuromusculaire monitoring.

Er werd regelmatig melding gemaakt van myopathie na langdurige toediening van andere niet-depolariserende neuromusculaire blokkers op de afdeling intensive care in combinatie met corticosteroiden. Bij patiënten die zowel neuromusculaire blokkers als corticosteroiden krijgen, moet het gebruik van neuromusculaire blokkerende stoffen dan ook zo veel mogelijk beperkt worden.

Wordt suxamethonium gebruikt voor intubatie, dan moet de toediening van Rocuroniumbromide Hospira uitgesteld worden tot de patiënt klinisch hersteld is van de neuromusculaire blokkade die suxamethonium heeft opgewekt.

Omdat rocuroniumbromide altijd gebruikt wordt met andere geneesmiddelen en vanwege het risico op maligne hyperthermie gedurende de anesthesie, zelfs in afwezigheid van bekende inductiefactoren, moeten artsen op de hoogte zijn van vroege symptomen, bevestigende diagnose en behandeling van maligne hyperthermie voor het starten van de anesthesie. Dierstudies tonen aan dat rocuroniumbromide geen inductiefactor is voor maligne hyperthermie. Zeldzame gevallen van maligne hyperthermie met Rocuroniumbromide Hospira zijn gemeld tijdens post-marketing-surveillance, het oorzakelijke verband is echter niet bewezen.

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

Lever- en/of galwegaandoeningen en nierfalen

Rocuronium wordt uitgescheiden via de urine en de gal. Daarom moet het met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met klinisch significante lever- en/of galwegaandoeningen en/of nierfalen. In deze patiëntengroepen 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 ervoor zorgen dat het effect later intreedt. De werkingsduur wordt mogelijk ook verlengd door een verminderde plasmaklaring.

Neuromusculaire aandoeningen

Net als andere neuromusculaire blokkers moet Rocuroniumbromide Hospira met uiterste voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een neuromusculaire aandoening of na poliomyelitis, omdat de respons op neuromusculaire blokkers in die gevallen aanzienlijk gewijzigd kan zijn. De mate en de aard van de wijzigingen kunnen sterk variëren. Bij patiënten met myasthenia gravis of het myasthenie-syndroom (syndroom van Eaton-Lambert) kunnen kleine doses rocuroniumbromide uitgesproken effecten hebben en Rocuroniumbromide Hospira moet afgestemd worden op de respons.

Hypothermie

Bij ingrepen onder hypothermische condities is het neuromusculaire blokkerende effect van Rocuroniumbromide Hospira toegenomen en is de werkingsduur verlengd.

Obesitas

Net als andere neuromusculaire blokkers kan het effect van Rocuroniumbromide Hospira bij obese patiënten langer aanhouden en kan het langer duren vooraleer ze spontaan herstellen wanneer de toegediende doses worden berekend op basis van het feitelijke lichaamsgewicht.

Brandwonden

Het is bekend dat brandwondenpatiënten resistentie opbouwen tegen niet-depolariserende neuromusculaire blokkers. Het wordt aanbevolen om de dosis af te stemmen op de respons.

Behandeling met magnesiumzouten voor zwangerschapstoxicose

Het kan moeilijker zijn om de neuromusculaire blokkade opgewekt door neuromusculaire blokkers (afdoende) op te heffen bij patiënten die magnesiumzouten voor zwangerschapstoxicose krijgen, omdat magnesiumzouten de neuromusculaire blokkade versterken. Daarom wordt bij deze patiënten aanbevolen om de dosering Rocuroniumbromide Hospira te verminderen en af te stemmen op de spierrespons.

Conditie die de effecten van Rocuroniumbromide Hospira kunnen versterken

Hypokaliëmie (bv. na ernstig braken, diarree en behandeling met diuretica), hypermagnesiëmie, hypocalciëmie (na uitgebreide transfusies), hypoproteïnemie, uitdroging, acidose, hypercapnie, cachexie.

Ernstige elektrolytenstoornissen, wijzigingen in de pH van het bloed of uitdroging moeten daarom wanneer mogelijk worden gecorrigeerd.

Elke ml bevat 1,56 mg natrium. 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 neuromusculaire blokkers beïnvloeden.

Effect van andere geneesmiddelen op rocuroniumbromide

Versterkt effect

- Gehalogeneerde vluchtige anesthetica (bv. halothaan, enfluraan en methoxyfluraan) versterken de neuromusculaire blokkade van Rocuroniumbromide Hospira. Het effect blijkt alleen duidelijk bij onderhoudsdosering (zie rubriek 4.2). De blokkade opheffen met acetylcholinesteraseremmers wordt mogelijk ook gehinderd.
- Na intubatie met suxamethonium (zie rubriek 4.4).
- Hoge doses thiopental, methohexital, ketamine, fentanyl, gammahydroxybutyraat, etomidat, propofol.
- Andere niet-depolariserende neuromusculaire blokkers.
- Langdurig gelijktijdig gebruik van corticosteroïden en Rocuroniumbromide Hospira op de afdeling intensive care kan resulteren in de verlengde duur van de neuromusculaire blokkade of myopathie (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Andere geneesmiddelen

- antibiotica: aminoglycosiden, lincosamiden (bv. lincomycine en clindamycine), polypeptideantibiotica, acylamino-penicillineantibiotica, tetracyclines, hoge doses metronidazol
- diuretica, kinidine en zijn isomeer kinine, magnesiumzouten, calciumkanaalblokkers, lithiumzouten, lokale anesthetica (lidocaïne i.v., bupivacaïne epiduraal) en acute

toediening van fenytoïne of β -blokkers

Recurarisatie is gemeld na postoperatieve toediening van: aminoglycosiden, lincosamiden, polypeptide- en acylamino-penicillineantibiotica, kinidine, kinine en magnesiumzouten (zie rubriek 4.4).

Verminderd effect

- eerdere chronische toediening van fenytoïne of carbamazepine
- proteaseremmers (gabexaat, ulinastatine)
- calciumchloride, kaliumchloride
- noradrenaline, azathioprine (slechts beperkt en voorbijgaand effect), theofylline
- neostigmine, edrofonium, pyridostigmine, aminopyridinederivaten

Variabel effect

- De toediening van andere niet-depolariserende neuromusculaire blokkers in combinatie met Rocuroniumbromide Hospira kan de neuromusculaire blokkade verzwakken of versterken, afhankelijk van de volgorde van toediening en de gebruikte neuromusculaire blokkerende stof.
- Suxamethonium na toediening van Rocuroniumbromide Hospira kan het neuromusculaire blokkerende effect van Rocuroniumbromide Hospira verzwakken of versterken.

Effect van Rocuroniumbromide Hospira op andere geneesmiddelen

Gecombineerd gebruik met lidocaïne kan ervoor zorgen dat lidocaïne sneller in werking treedt.

Pediatrische patiënten

Er is geen formeel onderzoek naar interacties uitgevoerd. Met de bovenvermelde interacties voor volwassenen en de bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik (zie rubriek 4.4) moet ook rekening worden gehouden bij pediatrische patiënten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over vrouwen die tijdens hun zwangerschap blootgesteld zijn aan rocuroniumbromide. Uit studies bij dieren blijken geen directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Voorzichtigheid is wel geboden wanneer rocuroniumbromide wordt voorgeschreven aan zwangere vrouwen.

Keizersnede

Bij patiënten die een keizersnede ondergaan, kan Rocuroniumbromide Hospira gebruikt worden als onderdeel van een spoedinductie, op voorwaarde dat er geen intubatiemoeilijkheden verwacht worden en een adequate dosis van een anestheticum toegediend wordt of nadat voor intubatie suxamethonium gebruikt werd. Het is aangetoond dat Rocuroniumbromide Hospira, toegediend in doses van 0,6 mg/kg, veilig is bij vrouwen tijdens een keizersnede. Rocuroniumbromide Hospira heeft geen invloed op de Apgar-score, de foetale spierspanning of cardiorespiratoire aanpassing. Uit bloedmonsters van de navelstreng bleek dat alleen beperkte hoeveelheden Rocuroniumbromide Hospira de placenta passeren. Er werden dan ook geen klinische bijwerkingen bij de pasgeborene waargenomen.

Let op:

1. Doses van 1,0 mg/kg zijn onderzocht tijdens een spoedinductie, maar niet bij patiënten die

een keizersnede ondergingen. Daarom wordt alleen een dosis van 0,6 mg/kg aanbevolen voor deze patiëntengroep.

Let op: 2. Het kan moeilijker zijn om de neuromusculaire blokkade opgewekt door neuromusculaire blokkers (afdoende) op te heffen bij patiënten die magnesiumzouten voor zwangerschapstoxicose krijgen, omdat magnesiumzouten de neuromusculaire blokkade versterken. Daarom moet de dosering Rocuroniumbromide Hospira bij deze patiënten worden verminderd en afgestemd op de spierrespons.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Rocuroniumbromide Hospira wordt uitgescheiden in de menselijke moedermelk. Bij dierenstudies werden verwaarloosbare hoeveelheden rocuroniumbromide in de moedermelk vastgesteld. Rocuroniumbromide Hospira mag alleen gegeven worden aan vrouwen die borstvoeding geven, wanneer de behandelende arts beslist dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Het wordt aanbevolen om na toediening van een enkelvoudige dosis geen borstvoeding te geven gedurende vijf eliminatiehalfwaardetijden van rocuronium, dat is ongeveer 6 uur.

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

Aangezien Rocuroniumbromide Hospira gebruikt wordt als adjuvans bij algemene anesthesie, moeten de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen genomen worden na algemene anesthesie bij ambulante patiënten.

4.8 Bijwerkingen

De frequentie van de bijwerkingen is onderverdeeld in de volgende categorieën: soms/zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/100$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De meest voorkomende bijwerkingen zijn pijn/reactie ter hoogte van de injectieplaats, veranderingen in vitale tekenen en verlengde neuromusculaire blokkade. Bij monitoring na het in de handel brengen waren 'anafylactische en anafylactoïde reacties' en geassocieerde symptomen de frequentst gerapporteerde ernstige bijwerkingen.

Zie ook de toelichting onder de tabel.

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	MedDRA voorkeursterm ¹		
	Soms/zelden ² ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/100$)	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	

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	MedDRA voorkeurstern ¹		
	Soms/zelden ² (≥1/10.000 tot <1/100)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Hartaandoeningen	Tachycardie		Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Circulatoire collaps en shock Blozen	
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen		Bronchospasme	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Angioneurotisch oedeem Urticaria Huiduitslag Erythemateuze huiduitslag	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierzwakte ³ Steroïdmyopathie ³	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Geneesmiddel is niet doeltreffend Geneesmiddel werkt minder/therapeutische respons verminderd Geneesmiddel werkt sterker/therapeutische respons verhoogd Reactie op injectieplaats Pijn op injectieplaats	Oedeem van het gezicht	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Verlengde neuromusculaire blokkade Vertraagd herstel na anesthesie	Luchtwegcomplicatie van anesthesie	

¹ Frequenties zijn geschat op basis van post-marketing toezichtrapporten en gegevens uit de algemene literatuur.

² Post-marketing toezichtgegevens kunnen geen exacte cijfers geven over het optreden. Om die reden werd de gerapporteerde frequentie ingedeeld over 2 in plaats van 5 categorieën.

³ Na verlengd gebruik op Intensieve zorgen

Myopathie

Er is melding gemaakt van myopathie na gebruik van verschillende neuromusculaire blokkers in combinatie met corticosteroiden op de afdeling intensive care (zie ook rubrieken

4.4 en 4.5).

Lokale reacties op de injectieplaats

Bij spoedinductie van anesthesie is pijn bij injectie gemeld, voornamelijk wanneer de patiënt nog niet volledig buiten bewustzijn is en in het bijzonder wanneer propofol als inductiemiddel gebruikt werd. Tijdens klinische studies werd pijn bij injectie waargenomen bij 16% van de patiënten die een spoedinductie van anesthesie met propofol ondergingen en bij minder dan 0,5% van de patiënten die een spoedinductie van anesthesie met fentanyl en thiopental ondergingen.

Effecten van de klasse

Anafylactische reacties

Hoewel ze zeer zeldzaam zijn, werden ernstige anafylactische/anafylactoïde reacties op neuromusculaire blokkers gemeld, waaronder op rocuroniumbromide.

De anafylactische/anafylactoïde reacties zijn bronchospasme, cardiovasculaire veranderingen (bv. hypotensie, tachycardie, circulatoire collaps, shock) en huidaandoeningen (bv. angio-oedeem, urticaria). Die reacties zijn in sommige gevallen fataal. Omdat de reacties ernstig kunnen zijn, moeten altijd de nodige voorzorgsmaatregelen genomen worden (zie rubriek 4.4).

Verhoogde histaminespiegel

Het is bekend dat neuromusculaire blokkers zowel lokaal als systemisch histamine kunnen doen vrijkomen. Als deze geneesmiddelen worden toegediend, moet daarom steeds rekening worden gehouden met de volgende reacties die zich soms voordoen: jeuk en erytheem op de injectieplaats en/of systemische histaminoïde (anafylactoïde) reacties zoals bronchospasme en cardiovasculaire veranderingen, bv. hypotensie en tachycardie. Uitslag, exantheem, urticaria, bronchospasme en hypotensie werden zeer zelden gemeld bij patiënten die rocuroniumbromide kregen.

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

Verlengde neuromusculaire blokkade

Niet-depolariserende blokkerende stoffen kunnen de farmacologische werking van het geneesmiddel langer dan nodig doen aanhouden. Dat is de meest frequente bijwerking van deze klasse van geneesmiddelen. Dat kan variëren van skeletspierzwakte tot ernstige en verlengde skeletspierverlamming die resulteert in ademhalingsmoeilijkheden of apneu.

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.

Pediatrische patiënten

Een meta-analyse van 11 klinische studies bij pediatrische patiënten (n=704) met rocuroniumbromide (tot 1 mg/kg) toonde aan dat tachycardie als bijwerking voorkwam met een frequentie van 1,4%.

4.9 Overdosering

In geval van een overdosering en een verlengde neuromusculaire blokkade moet de patiënt

beademd worden en gesedeerd blijven. Er zijn twee opties om de neuromusculaire blokkade op te heffen:

(1) Bij volwassenen kan sugammadex gebruikt worden om een intense (ernstige) en diepe blokkade om te keren. Er wordt een dosering van 16 mg/kg aanbevolen. Na toediening van sugammadex moet de patiënt zorgvuldig worden opgevolgd om na te gaan of de neuromusculaire functie blijvend hersteld is.

(2) Bij het begin van spontaan herstel kan een acetylcholinesteraseremmer (bv. neostigmine, edrofonium, pyridostigmine) worden toegediend in adequate doses. Als de toediening van een acetylcholinesteraseremmende stof de neuromusculaire effecten van Rocuroniumbromide Hospira toch niet kan opheffen, dan moet de beademing worden voortgezet tot de patiënt weer zelfstandig kan ademen. Herhaalde dosering van een acetylcholinesteraseremmer kan gevaarlijk zijn.

In dierenstudies trad een ernstige onderdrukking van de cardiovasculaire functie, die uiteindelijk leidde tot een cardiale collaps, pas op na toediening van een cumulatieve dosis van 750 x ED₉₀ (135 mg/kg rocuroniumbromide).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie (ATC-code): spierverslappers, perifeer werkende stoffen
ATC-code: M03AC09

Werkingsmechanisme

Rocuroniumbromide Hospira is een snel en matig krachtig werkend niet-depolariserend neuromusculair blokkerend middel. Het heeft alle farmacologische eigenschappen die deze klasse geneesmiddelen (curariform) kenmerken. Het blokkeert competitief de cholinergische nicotinereceptoren op de motorische eindplaat. Die werking wordt tegengegaan door acetylcholinesteraseremmers als neostigmine, edrofonium en pyridostigmine.

Farmacodynamische effecten

De ED₉₀ (de dosis die nodig is om de spierrespons van de duim bij prikkeling van de nervus ulnaris voor 90% te onderdrukken) tijdens intraveneuze anesthesie bedraagt ongeveer 0,3 mg/kg rocuroniumbromide. De ED₉₅ bij baby's ligt lager dan bij volwassenen en kinderen (respectievelijk 0,25; 0,35 en 0,40 mg/kg).

De klinische werkingsduur (de werkingsduur tot de spierrespons zich tot 25% van de controlewaarde heeft hersteld) bij een dosis van 0,6 mg/kg rocuroniumbromide bedraagt 30-40 minuten. De totale werkingsduur (de werkingsduur tot de spierrespons zich tot 90% van de controlewaarde heeft hersteld) bedraagt 50 minuten. De gemiddelde tijd tot de spierrespons zich heeft hersteld van 25% tot 75% van de controlewaarde na een bolusdosis van 0,6 mg/kg rocuroniumbromide bedraagt 14 minuten. Bij een lagere dosis van 0,3 tot 0,45 mg/kg rocuroniumbromide (1-1,5 x ED₉₀) werkt het middel minder snel en minder lang. Bij een hogere dosis van 2 mg/kg bedraagt de werkingsduur 110 minuten.

Intubatie tijdens routineanesthesie

Bij zowat alle patiënten kunnen adequate intubatieomstandigheden worden bereikt binnen 60 seconden na intraveneuze toediening van een dosis van 0,6 mg/kg rocuronium (2 x ED₉₀ van intraveneuze anesthesie). Daarvan wordt 80% van de intubatieomstandigheden als 'uitstekend' beoordeeld. Binnen twee minuten zijn de spieren voldoende verslapt voor elk

soort procedure. Na toediening van 0,45 mg/kg rocuroniumbromide zijn de intubatieomstandigheden binnen 90 seconden aanvaardbaar.

Spoedintubatie

Tijdens spoedinductie van de narcose met propofol of fentanyl/thiopental worden bij respectievelijk 93% en 96% van de patiënten binnen 60 seconden adequate intubatieomstandigheden bereikt na toediening van een dosis van 1,0 mg/kg rocuroniumbromide. Binnen deze groepen werd 70% van de gevallen als ‘uitstekend’ beoordeeld. De klinische werkingsduur benadert bij deze dosis 1 uur. Op dat moment kan de neuromusculaire blokkade veilig opgeheven worden. Na een dosis van 0,6 mg/kg rocuroniumbromide worden bij respectievelijk 81% en 75% van de patiënten tijdens een spoedinductie met propofol of fentanyl/thiopental adequate intubatieomstandigheden bereikt binnen 60 seconden.

Pediatrische patiënten

Het product begint bij baby's, peuters en kinderen gemiddeld iets sneller te werken dan bij volwassenen, bij een intubatedosis van 0,6 mg/kg. Uit een vergelijking tussen de pediatrie leeftijdsgroepen bleek dat het product bij pasgeborenen en adolescenten (1,0 minuut) gemiddeld iets trager begon te werken dan bij baby's, peuters en kinderen (respectievelijk 0,4; 0,6 en 0,8 minuten). De werkingsduur en de tijd tot herstel zijn meestal korter bij kinderen dan bij baby's en volwassenen. Uit een vergelijking tussen de pediatrie leeftijdsgroepen bleek dat de gemiddelde tijd tot heroptreden van T₃ verlengd was bij pasgeborenen en baby's (respectievelijk 56,7 en 60,7 minuten) in vergelijking met peuters, kinderen en adolescenten (respectievelijk 45,5; 37,6 en 42,9 minuten).

Gemiddelde (SD) tijd tot het intreden en de klinische werkingsduur na een initiële intubatedosis van 0,6 mg/kg rocuronium* tijdens anesthesie met sevofluraan/stikstofoxide en isofluraan/stikstofoxide (onderhoud) (pediatrie patiënten)

	Tijd tot maximale blokkade** (min.)	Tijd tot heroptreden van T ₃ ** (min.)
Pasgeborenen (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)
Peuters (3-23 maanden) n=28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n=27
Kinderen (2-11 jaar) n=34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
Adolescenten (12-17 jaar) n=31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n=30

*Dosis rocuronium toegediend binnen 5 seconden.

** Berekend vanaf het moment waarop de toediening van de intubatedosis rocuronium is afgelopen.

Geriatrische patiënten en patiënten met een lever- en/of galwegaandoening en/of nierinsufficiëntie

De werkingsduur van onderhoudsdoses van 0,15 mg/kg rocuroniumbromide kan iets langer zijn bij enfluraan- en isofluraan-anesthesie bij geriatrische patiënten en bij patiënten met een lever- of nierziekte (zo'n 20 minuten) dan bij patiënten met goed werkende uitscheidingsorganen onder intraveneuze anesthesie (zo'n 13 minuten) (zie rubriek 4.2). Bij herhaalde onderhoudsdoses volgens de aanbevelingen is er geen cumulatie van het effect (progressieve toename van de werkingsduur) waargenomen.

Intensive care

Na continue infusie op de afdeling intensive care is de tijd tot herstel van de TOF-ratio tot 0,7 niet significant gecorreleerd aan de totale duur van de infusie met rocuronium. Na een continue infusie gedurende 20 uur of langer zit er tussen de terugkeer van T₂ op TOF-stimulatie en herstel van de TOF-ratio tot 0,7 gemiddeld 1,5 uur (bereik: 1-5) bij patiënten zonder meervoudig orgaanfalen en 4 uur (bereik: 1-25) bij patiënten met meervoudig orgaanfalen.

Cardiovasculaire chirurgie

Bij patiënten die cardiovasculaire chirurgie ondergaan, zijn de meest voorkomende cardiovasculaire veranderingen tijdens het begin van de maximale blokkade na toediening van 0,6 tot 0,9 mg/kg rocuroniumbromide een lichte en klinisch niet-significante toename van de hartfrequentie met maximaal 9% en een stijging van de gemiddelde arteriële bloeddruk met maximaal 16% in vergelijking met de controlewaarden.

Opheffing van het spierverslappende effect

De werking van rocuronium kan opgeheven worden met sugammadex of met acetylcholinesteraseremmers (neostigmine, pyridostigmine of edrofonium). Sugammadex kan toegediend worden voor een standaardopheffing (bij 1-2 posttetanische tellingen (PTC) tot terugkeer van T₂) of voor onmiddellijke beëindiging (3 minuten na toediening van rocuroniumbromide). Acetylcholinesteraseremmers kunnen worden toegediend bij terugkeer van T₂ of de eerste tekenen van klinisch herstel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Rocuronium wordt uitgescheiden via urine en gal. Uitscheiding via urine benadert 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 onveranderd rocuronium.

Er worden geen metabolieten gedetecteerd in plasma.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van rocuroniumbromide bij pediatrische patiënten (n=146) in de leeftijd van 0 tot en met 17 jaar werd geanalyseerd door middel van een populatie-analyse van de gepoolde farmacokinetische datasets van twee klinische studies waarbij anesthesie geïnduceerd werd met sevofluraan en onderhouden werd met isofluraan/distikstofmonoxide.

Alle farmacokinetische parameters bleken lineair proportioneel aan lichaamsgewicht, aangetoond door een vergelijkbare klaring (l/uur/kg). Het verdelingsvolume (l/kg) en de eliminatiehalfwaardetijd (uur) verminderen met de leeftijd (jaar). De farmacokinetische parameters van de karakteristieke pediatrie patiënt binnen elke leeftijdsgroep worden hieronder samengevat:

Geschatte farmacokinetische (PK) parameters (gemiddelde [SD]) van rocuroniumbromide bij karakteristieke pediatrie patiënten gedurende sevofluraan en distikstofmonoxide (inductie) en isofluraan/distikstofmonoxide (onderhoudsanesthesie).

PK-parameters	Leeftijd patiënten				
	A terme neonaten (0-27 dagen)	Zuigelingen (28 dagen tot 2 maanden)	Peuters (3-23 maanden)	Kinderen (2-11 jaar)	Adolescenten (12-17 jaar)
CL (l/kg/uur)	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)
$t_{1/2\beta}$ (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 lever- en/of galwegaandoeningen en/of nierfalen

In gecontroleerde studies was de plasmaklaring bij geriatrische patiënten en bij patiënten met nierfalen verlaagd, in de meeste studies echter zonder de grens van statistische significantie te bereiken. Bij patiënten met leverfalen is de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd verlengd met 30 minuten en is de gemiddelde plasmaklaring verminderd met 1 ml/kg/minuut (zie rubriek 4.2).

Intensive care

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 falen van meerdere organen (multiple organ failure) is de gemiddelde (\pm SD) 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/minuut (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies met dieren zijn alleen effecten vastgesteld wanneer de dieren aan een aanzienlijk hogere dosis werden blootgesteld dan de maximale blootstelling bij mensen. Die effecten zijn dan ook niet echt relevant voor de klinische praktijk.

Er is geen degelijk diermodel om de gewoonlijk uiterst complexe klinische situatie na te bootsen waarin een patiënt op de afdeling intensive care zich bevindt. Daarom is de veiligheid van Rocuroniumbromide Hospira, wanneer het gebruikt wordt om de mechanische

beademing te vergemakkelijken op de afdeling intensive care, voornamelijk gebaseerd op resultaten uit klinische studies.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- watervrij natriumacetaat (E262)
- natriumchloride
- azijnzuur (voor pH-aanpassing) (E260)
- natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) (E524)
- water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Rocuroniumbromide Hospira is fysisch onverenigbaar met oplossingen van de volgende geneesmiddelen: amfotericine, amoxicilline, azathioprine, cefazoline, cloxacilline, dexamethason, diazepam, enoximon, erytromycine, famotidine, furosemide, hydrocortisonnatriumsuccinaat, insuline, methohexital, methylprednisolon, prednisonnatriumsuccinaat, thiopental, trimethoprim en vancomycine. Daarnaast is Rocuroniumbromide Hospira niet verenigbaar met Intralipid.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

Wordt Rocuroniumbromide Hospira toegediend via dezelfde infuuslijn die ook voor andere geneesmiddelen wordt gebruikt, dan is het van belang dat deze infuuslijn voldoende wordt gespoeld (bv. met 0,9% NaCl) tussen toediening van Rocuroniumbromide Hospira en geneesmiddelen waarvoor onverenigbaarheid met Rocuroniumbromide Hospira is aangetoond of waarvoor verenigbaarheid met Rocuroniumbromide Hospira niet is vastgesteld.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende fles: 3 jaar

Na eerste opening: Rocuroniumbromide Hospira bevat geen bewaarmiddel. Daarom moet de oplossing onmiddellijk gebruikt worden nadat de flacon geopend is.

Verdund product: Na verdunning met infusievloeistoffen (zie rubriek 6.6) is de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van het verdunde product (zie rubriek 6.6) aangetoond gedurende 72 uur bij 30°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het verdunde product onmiddellijk gebruikt worden. Als dat niet direct gebeurt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden vóór gebruik, die normaal gezien niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C mogen bedragen, tenzij de verdunning plaatsvond onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2-8°C).

Rocuroniumbromide Hospira kan maximaal 12 weken lang buiten de koelkast op een temperatuur van maximaal 30°C bewaard worden. Het product mag niet weer in de koelkast geplaatst worden als het erbuiten bewaard werd. Het product mag niet tot na de houdbaarheidsdatum bewaard worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Rocuroniumbromide Hospira 50 mg/5 ml (10 mg/ml)

Glazen flacon van 5 ml (type I), bromobutylrubberen stop en aluminium dop met 'flip-off verzegeling'. De rubberen stop van de flacon bevat geen latex.
Elke flacon van 50 mg bevat 5 ml oplossing.

Rocuroniumbromide Hospira 100 mg/10 ml (10 mg/ml)

Glazen flacon van 10 ml (type I), bromobutylrubberen stop en aluminium dop met 'flip-off verzegeling'. De rubberen stop van de flacon bevat geen latex.
Elke flacon van 100 mg bevat 10 ml oplossing.
Elke verpakking bevat 10 flacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Er zijn verenigbaarheidsstudies uitgevoerd met de onderstaande infusievloeistoffen.

Rocuroniumbromide Hospira is in nominale concentraties van 0,5 mg/ml en 2,0 mg/ml verenigbaar met:
0,9% NaCl, 5% dextrose, 5% dextrose in 0,9% NaCl, steriel water voor injectie en Ringer's lactaatoplossing.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Pfizer bv
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle a/d IJssel

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

RVG 113094

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 april 2014
Datum van laatste verlenging: 23 april 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 7 februari 2022