

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rocuroniumbromide Noridem 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 10 mg rocuroniumbromide.

5 ml oplossing voor injectie/infusie bevat 50 mg rocuroniumbromide.

Hulpstof met bekend effect:

Elke ampul/injectieflacon bevat 8,2 mg of 0,36 mmol natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

pH 3,8 – 4,2

Osmolaliteit: 270 – 310 mosm/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rocuroniumbromide Noridem 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten en bij pediatrische patiënten (van voldragen zuigelingen tot adolescenten [0 tot 18 jaar]) als toevoeging bij algehele anesthesie om tracheale intubatie te vereenvoudigen bij reguliere inductie en om algehele spierrelaxatie tot stand te brengen bij operatieve ingrepen. Bij volwassenen wordt Rocuroniumbromide Noridem 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie ook gebruikt voor het vergemakkelijken van tracheale intubatie bij snelle inductie, en op de intensive care als toevoeging voor het vergemakkelijken van tracheale intubatie en mechanische beademing, voor kortstondig gebruik.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Rocuroniumbromide Noridem 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie mag net als andere neuromusculaire blokkers enkel worden toegediend door, of onder toezicht van, een ervaren arts die vertrouwd is met de werking en het gebruik van deze middelen.

Net als bij andere neuromusculaire blokkers moet de dosering van Rocuroniumbromide Noridem 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie voor elke patiënt afzonderlijk bepaald worden. Bij het bepalen van de dosis dienen de gebruikte anesthesiemethode en de verwachte operatieduur, de methode voor sedatie en de

verwachte duur van de mechanische beademing, de mogelijke wisselwerking met andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen en de toestand van de patiënt in overweging genomen te worden.

Er wordt aanbevolen om een geschikte techniek voor neuromusculaire monitoring te gebruiken om de neuromusculaire blokkade en het herstel van de spierfunctie vast te stellen.

Bij inhalatieanesthetica is er sprake van potentiëring van de neuromusculaire blokkerende werking van Rocuroniumbromide Noridem 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie. Deze potentiëring wordt pas klinisch relevant in de loop van de anesthesie, wanneer de inhalatieanesthetica de weefselconcentraties hebben bereikt die nodig zijn voor een wisselwerking. Tijdens ingrepen met inhalatieanesthesie die langer dan 1 uur duren, moeten daarom lagere onderhoudsdoses Rocuroniumbromide Noridem 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie worden toegediend met minder frequente tussenpozen, of dient de infusiesnelheid verlaagd te worden (zie rubriek 4.5).

Bij volwassenen zijn de aanbevolen doses hieronder een algemene richtlijn voor tracheale intubatie en spierrelaxatie bij kort tot lang durende operatieve ingrepen en voor kortstondig gebruik op de intensive care.

Operatieve ingrepen

Tracheale intubatie

De standaarddosis voor een intubatie bij reguliere inductie is $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ rocuroniumbromide. Hierbij zullen de juiste omstandigheden voor intubatie bij bijna alle patiënten binnen de 60 seconden bereikt zijn. Voor een vlottere tracheale intubatie bij snelle inductie van de anesthesie wordt 1 mg.kg^{-1} rocuroniumbromide aanbevolen. Ook hierbij zullen bij bijna alle patiënten binnen de 60 seconden de geschikte omstandigheden bereikt zijn om te intuberen. Indien er een dosis van $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ rocuroniumbromide wordt gebruikt bij een snelle inductie van de anesthesie, verdient het aanbeveling de patiënt pas te intuberen 90 seconden na de toediening van rocuroniumbromide.

Keizersnede

Dosissen van $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ rocuroniumbromide hebben geen invloed op de Apgar-score, de foetale spiertonus of de cardiorespiratoire aanpassing. In bloedmonsters uit de navelstreng is vastgesteld dat er van rocuroniumbromide slechts beperkte hoeveelheden door de placenta komen. Deze veroorzaken geen klinische bijwerkingen bij de pasgeborene.

Dosissen van 1 mg.kg^{-1} zijn onderzocht bij snelle inductie van anesthesie maar niet bij patiënten die een keizersnede ondergaan.

Hogere dosissen

Als er reden is om een hogere dosis te kiezen: er zijn patiënten die als startdosis tot 2 mg.kg^{-1} rocuroniumbromide hebben gekregen zonder dat daarbij ongewenste cardiovasculaire effecten zijn waargenomen. Bij gebruik van een hogere dosis treedt het middel sneller in werking en is de werkingsduur langer (zie rubriek 5.1).

Onderhoudsdosis

De aanbevolen onderhoudsdosis is $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$ rocuroniumbromide; bij langdurige inhalatieanesthesie dient dit verlaagd te worden naar $0,075 - 0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ rocuroniumbromide. De onderhoudsdoses worden bij voorkeur gegeven wanneer de hoogte van de twitch (spiercontractie) zich tot 25 % van de controlewaarde heeft hersteld, of wanneer er 2 tot 3 responsen zijn op de train-of-four (TOF) stimulatie.

Continue infusie

Indien rocuroniumbromide met een continue infusie wordt toegediend, wordt aanbevolen om met een initiële bolusdosis van $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ rocuroniumbromide te starten. De toediening door middel van continue infusie kan worden gestart wanneer de hoogte van de twitches zich begint te herstellen. De infusiesnelheid moet zodanig zijn dat de twitch-reacties op 10 % van de controlewaarde blijven en er sprake blijft van 1 tot 2 reacties op de TOF-stimulatie. Bij volwassenen onder intraveneuze anesthesie stemt dit overeen met een infusiesnelheid van $0,3 - 0,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{u}^{-1}$ en bij volwassenen onder inhalatieanesthesie met een infusiesnelheid van $0,3 - 0,4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{u}^{-1}$. Onafgebroken monitoring van de neuromusculaire blokkade wordt aanbevolen, omdat de benodigde hoeveelheid van patiënt tot patiënt varieert en afhankelijk is van de gebruikte anesthesiemethode.

Pediatrische patiënten

Voor neonaten (0 - 27 dagen), zuigelingen (28 dagen – 2 maanden), kleuters (3 – 23 maanden), kinderen (2 – 11 jaar) en adolescenten (12 – 17 jaar) zijn de aanbevolen doses voor intubatie bij reguliere anesthesie en de onderhoudsdosis vergelijkbaar met die voor volwassenen.

Bij neonaten en zuigelingen zal de werkingsduur van de eenmalige intubatedosis echter langer zijn dan bij kinderen (zie rubriek 5.1).

Voor continue infusie bij pediatrische patiënten is, behalve bij kinderen (2 – 11 jaar oud), de infusiesnelheid dezelfde als bij volwassenen. Bij kinderen in de leeftijd van 2 tot en met 11 jaar kan een hogere infusiesnelheid nodig zijn.

De aanvangsdosis voor kinderen (2 – 11 jaar) is daarom dezelfde als bij volwassenen en moet daarna worden aangepast zodat de twitch-reactie op 10 % van de controlewaarde blijft of er bij TOF-stimulatie 1 of 2 reacties blijven komen.

De ervaring met rocuroniumbromide bij snelle inductie bij pediatrische patiënten is beperkt. Rocuroniumbromide wordt daarom niet aanbevolen om bij pediatriche patiënten de omstandigheden voor tracheale intubatie bij snelle inductie te vergemakkelijken.

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

De standaarddosis voor een intubatie bij geriatrische patiënten en patiënten met lever- en/of galwegziekte en/of nierfalen bij reguliere inductie van de anesthesie is $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ rocuroniumbromide. Bij patiënten waarbij een langere werkingsduur wordt verwacht, moet een dosis van $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ rocuroniumbromide worden overwogen voor snelle inductie van anesthesie. Ongeacht de techniek die voor de anesthesie wordt gebruikt, is de aanbevolen onderhoudsdosis voor deze patiënten $0,075 - 0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ rocuroniumbromide, en de aanbevolen infusiesnelheid $0,3 - 0,4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{u}^{-1}$ (zie 'Continue infusie' alsook rubriek 4.4).

Patiënten met overgewicht en obesitas

Voor gebruik bij patiënten met overgewicht en obesitas (gedefinieerd als patiënten met een lichaamsgewicht 30% of meer boven het ideale lichaamsgewicht), moeten de doses verlaagd worden en berekend worden op basis van het ideale lichaamsgewicht.

Kortstondig gebruik op de intensive care

Tracheale intubatie

Voor tracheale intubatie gelden dezelfde aanbevolen dosissen als bij operatieve ingrepen.

Onderhoudsdosis

Er wordt aanbevolen een initiële bolusdosis van $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ rocuroniumbromide te gebruiken, gevolgd door een continue infusie zodra de hoogte van de twitch zich tot 10 % heeft hersteld, of wanneer er 1 tot 2 twitches zijn bij de TOF-stimulatie. De dosis dient altijd getitreerd te worden op basis van het effect bij de individuele

patiënt. De aanbevolen initiële infusiesnelheid voor volwassenen om tot 80 – 90 % neuromusculaire blokkade te komen (1 tot 2 twitches bij TOF-stimulatie), is 0,3 – 0,6 mg.kg⁻¹.u⁻¹ in het eerste uur van de toediening. In de 6 tot 12 uur daarna dient de infusiesnelheid verlaagd te worden, afhankelijk van de individuele respons. Daarna blijven de individuele dosisvereisten relatief constant. Het gebruik van Rocuroniumbromide Noridem 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie moet voor de korte termijn zijn; de totale duur mag echter niet meer zijn dan 7 dagen, vanwege het ontbreken van voldoende gegevens over de lange termijn.

In klinische studies is een grote variabiliteit van de infusiesnelheden vastgesteld. De gemiddelde infusiesnelheid varieerde van 0,2 - 0,5 mg.kg⁻¹.u⁻¹, afhankelijk van de aard en omvang van orgaanfalen, gelijktijdig gebruikte medicatie en de toestand van de individuele patiënt. Om zoveel mogelijk aan de behoeften van de individuele patiënt tegemoet te komen, wordt monitoring van de neuromusculaire transmissie sterk aanbevolen. Er is onderzoek gedaan naar toediening gedurende maximaal 7 dagen.

Speciale populaties

Rocuroniumbromide Noridem 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie wordt niet aanbevolen voor het bevorderen van mechanische ventilatie bij pediatrie en geriatrische patiënten, omdat er te weinig gegevens zijn over de veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

Rocuroniumbromide Noridem 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie wordt intraveneus toegediend als een bolusinjectie of een continue infusie (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

Omdat rocuroniumbromide paralyse van de ademhalingsspieren veroorzaakt, moet bij patiënten die dit middel krijgen mechanische beademing worden toegepast tot de natuurlijke ademhaling zich voldoende heeft hersteld. Zoals bij alle spierverslappers, dient er bij rocuroniumbromide vooraf een evaluatie gedaan te worden om te bepalen of er bij de intubatie moeilijkheden kunnen worden verwacht, met name wanneer het wordt gebruikt voor snelle inductie van anesthesie. In het geval van moeilijkheden bij de intubatie waardoor het klinisch noodzakelijk wordt om de door rocuronium geïnduceerde neuromusculaire blokkade onmiddellijk ongedaan te maken, dient het gebruik van sugammadex overwogen te worden.

Net als bij andere neuromusculaire blokkers zijn er bij rocuroniumbromide meldingen geweest van restverslapping. Om complicaties ten gevolge van restverslapping te vermijden, wordt aanbevolen enkel te extuberen nadat de patiënt voldoende van de neuromusculaire blokkade is hersteld. Bij geriatrische patiënten (65 jaar of ouder) kan er een verhoogd risico zijn op een achterblijvende neuromusculaire blokkade. Andere factoren die na de extubatie tot restverslapping kunnen leiden in de postoperatieve fase (zoals geneesmiddeleninteracties of de toestand van de patiënt) moeten ook in overweging worden genomen. Indien sugammadex of een andere antagonist (bv. een acetylcholinesterase-remmer) niet standaard wordt toegepast, moet het gebruik hiervan worden overwogen, zeker in gevallen waarbij het optreden van restverslapping waarschijnlijk is.

Er kunnen anafylactische reacties optreden na het toedienen van neuromusculaire blokkers. Er moeten altijd voorzorgsmaatregelen worden genomen om dit soort reacties te behandelen. Met name indien er een voorgeschiedenis is van anafylactische reacties op neuromusculaire blokkers, moet met extreme voorzichtigheid te werk worden gegaan, omdat er meldingen zijn geweest van kruisovergevoeligheid bij neuromusculaire blokkers. Aangezien bekend is dat neuromusculaire blokkers afgifte van histamine kunnen veroorzaken, zowel lokaal op de injectieplaats als systemisch, moet altijd rekening worden gehouden met het ontstaan van pruritus en erytheem op de injectieplaats en/of systemische histaminoïde (anafylactoïde) reacties bij het toedienen van deze geneesmiddelen. In klinische studies is slechts een lichte toename van de gemiddelde plasmaconcentraties van histamine waargenomen na snelle toediening van een bolusdosis van 0,3 - 0,9 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide.

In het algemeen zijn er meldingen geweest van langdurige paralyse en/of spierzwakte na langdurig gebruik van spierverslappers bij intensive care. Om een mogelijke verlenging van de neuromusculaire blokkade en/of een overdosering te helpen voorkomen, wordt sterk aanbevolen tijdens het gebruik van spierverslappers monitoring van de neuromusculaire blokkade toe te passen. Het is eveneens essentieel dat patiënten de gepaste analgetica en sedatie krijgen toegediend tijdens de neuromusculaire blokkade. Daarnaast dienen de doses voor de individuele patiënt getitreerd te worden tot het effect is bereikt, door of onder toezicht van een ervaren arts die vertrouwd is met de werking van spierverslappers en geschikte technieken voor neuromusculaire monitoring.

Na langdurig gebruik van andere niet-depolariserende neuromusculaire blokkers in combinatie met corticosteroiden bij intensive care is vaak myopathie gemeld. De periode dat spierverslappers worden gebruikt dient derhalve zo kort mogelijk gehouden te worden bij patiënten die zowel spierverslappers als corticosteroiden krijgen.

Als voor het intuberen suxamethonium wordt gebruikt, verdient het aanbeveling geen rocuroniumbromide toe te dienen totdat de patiënt is hersteld van de neuromusculaire blokkade die door suxamethonium wordt veroorzaakt.

Omdat rocuroniumbromide altijd samen met andere geneesmiddelen wordt gebruikt en vanwege het risico op maligne hyperthermie tijdens anesthesie, dienen artsen, zelfs als geen van de bekende oorzakelijke factoren aanwezig is, zich bewust te zijn van de vroege symptomen, bevestigende diagnose en behandeling van maligne hyperthermie voorafgaand aan anesthesie. Uit onderzoeken met dieren is gebleken dat rocuroniumbromide geen oorzakelijke factor is voor maligne hyperthermie. Er zijn zeldzame gevallen van maligne hyperthermie waargenomen bij de post-marketing surveillance van rocuroniumbromide; het oorzakelijk verband is echter niet bewezen.

De volgende omstandigheden kunnen van invloed zijn op de farmacokinetiek en/of farmacodynamiek van rocuroniumbromide:

Lever- en/of galwegziekte en nierfalen

Omdat rocuronium in de urine en gal wordt uitgescheiden, dient het voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met klinisch relevante lever- en/of galwegziekte en/of nierfalen. In deze patiëntengroepen is verlenging van de werkingsduur waargenomen bij doses van 0,6 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide.

Langere circulatietijd

Omstandigheden waarbij de circulatietijd langer is, zoals cardiovasculaire aandoeningen, gevorderde leeftijd en oedeemvorming die gepaard gaat met een groter distributievolume, kunnen ertoe leiden dat de inwerkingtreding trager verloopt. De werkingsduur kan ook langer worden door de verminderde plasmaklaring.

Neuromusculaire aandoeningen

Net als bij andere neuromusculaire blokkers is uiterste voorzichtigheid geboden wanneer rocuroniumbromide wordt gebruikt bij patiënten met een neuromusculaire aandoening of na poliomyelitis, omdat in deze gevallen de reactie op neuromusculaire blokkers aanzienlijk kan veranderen. De aard en omvang van deze verandering kunnen sterk variëren. Bij patiënten met myasthenia gravis of met myastheen (Eaton-Lambert-) syndroom kunnen lage doses rocuroniumbromide verregaande effecten hebben. In deze omstandigheden dient rocuroniumbromide getitreerd te worden tot er reactie is.

Hypothermie

Wanneer er sprake is van hypothermie bij een operatie, kan het neuromusculaire blokkerende effect van rocuroniumbromide sterker zijn en de werkingsduur langer.

Obesitas

Net als bij andere neuromusculaire blokkers kan de werkingsduur en de tijd voor spontaan herstel van rocuroniumbromide langer zijn bij obese patiënten wanneer de doses op basis van het feitelijke lichaamsgewicht worden berekend.

Brandwonden

Van patiënten met brandwonden is bekend dat ze resistentie ontwikkelen tegen niet-depolariserende spierverslappers. Het wordt aanbevolen de dosis te titreren tot het effect wordt bereikt.

Behandeling met magnesiumzouten bij pre-eclampsie

Omdat magnesiumzouten de neuromusculaire blokkade versterken, kan het herstel van een door neuromusculaire blokkers opgewekte neuromusculaire blokkade trager of onvoldoende zijn bij patiënten die voor pre-eclampsie werden behandeld met magnesiumzouten. De dosering van rocuroniumbromide moet daarom bij deze patiënten worden verlaagd en getitreerd tot de verkregen twitch-reactie.

Omstandigheden die de effecten van rocuroniumbromide kunnen versterken

Hypokaliëmie (bv. na veel braken, diarree en diuretische therapie), hypermagnesiëmie, hypocalciëmie (na massale transfusies), hypoproteïnemie, dehydratie, acidose, hypercapnie, cachexie.

Een ernstig verstoord elektrolytenevenwicht, gewijzigde bloed-pH of dehydratie moet daarom wanneer mogelijk gecorrigeerd worden vooraleer rocuroniumbromide wordt toegediend.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon/ampul en is met andere woorden in wezen “natriumvrij”.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van de volgende geneesmiddelen is aangetoond dat ze invloed hebben op de intensiteit en/of de werkingsduur van niet-depolariserende neuromusculaire blokkers.

Versterkt effect

- De neuromusculaire blokkade door rocuroniumbromide wordt gepotentieerd door gehalogeneerde vluchtige anesthetica. Dit effect wordt pas merkbaar bij toediening van de onderhoudsdosis (zie rubriek 4.2). Ook het ongedaan maken van de blokkade met acetylcholinesteraseremmers kan geremd worden.
- Na intubatie waarbij suxamethonium wordt gebruikt (zie rubriek 4.4).
- Langdurig gebruik van corticosteroiden en rocuroniumbromide op de intensive care kan resulteren in een langer durende neuromusculaire blokkade of myopathie (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Andere geneesmiddelen

- Antibiotica: aminoglycoside- en polypeptide-antibiotica, lincosamide- en acylamino-penicilline-antibiotica
- Diuretica, quinidine en het isomeer quinine, magnesiumzouten, calciumkanaalblokkers, lithiumzouten, lokale anesthetica (lidocaïne intraveneus en bupivacaïne epiduraal) en acute toediening van fenytoïne en β -receptorblokkers.

Na postoperatieve toediening van aminoglycoside-, lincosamide-, polypeptide- en acylamino-penicilline-antibiotica, quinidine, quinine en magnesiumzouten is terugkeer van de spierverslapping gemeld (zie rubriek 4.4).

Verminderd effect

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

Variabel effect

- Door het toedienen van andere niet-depolariserende neuromusculaire blokkers in combinatie met rocuroniumbromide, kan potentiëring of vermindering van het neuromusculair blok optreden, afhankelijk van de volgorde van toediening en de gebruikte neuromusculaire blokker.
- Suxamethonium kan, wanneer het na de toediening van rocuroniumbromide wordt toegediend, potentiëring of vermindering van het neuromusculair blokkerend effect teweegbrengen.

Effect van rocuroniumbromide op andere geneesmiddelen

- Rocuroniumbromide in combinatie met lidocaïne kan een snellere inwerkingtreding van lidocaïne teweegbrengen.

Pediatrische patiënten

Er is geen formeel onderzoek naar interacties uitgevoerd. Voor pediatrische patiënten dient ook rekening gehouden te worden met de hierboven vermelde interacties voor volwassenen en de omstandigheden waarbij extra voorzichtig moet worden omgesprongen met deze middelen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van rocuroniumbromide op de vruchtbaarheid.

Zwangerschap

Er zijn voor rocuroniumbromide geen klinische gegevens beschikbaar over zwangerschappen met blootstelling aan dit middel. Bij onderzoeken met dieren wees niets op rechtstreekse of onrechtstreekse schadelijke effecten voor de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling. Bij gebruik van rocuroniumbromide bij zwangere vrouwen is voorzichtigheid geboden.

Keizersnede

Bij patiënten die een keizersnede ondergaan, kan rocuroniumbromide worden gebruikt als onderdeel van een techniek voor 'rapid sequence'-inductie, mits er geen intubatiemoeilijkheden worden verwacht en er voldoende anestheticum wordt toegediend of na intubatie met behulp van suxamethonium. Er is vastgesteld dat rocuroniumbromide bij toediening in doses van $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ veilig is bij kraamvrouwen die een keizersnede ondergaan. Rocuroniumbromide heeft geen gevolgen voor de Apgar-score, de foetale spiertonus of de cardiorespiratoire aanpassing. Uit bloedmonsters uit de navelstreng is gebleken dat er van rocuroniumbromide slechts beperkte hoeveelheden door de placenta komen. Deze veroorzaken geen klinische bijwerkingen bij de pasgeborene.

Opmerking 1: er is onderzoek gedaan naar doses van $1,0 \text{ mg.kg}^{-1}$ bij ‘rapid sequence’-inductie van anesthesie, maar niet bij patiënten die een keizersnede ondergaan. Daarom wordt voor deze patiëntengroep een dosis van niet meer dan $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ aanbevolen.

Opmerking 2: opheffing van het door neuromusculaire blokkers geïnduceerde neuromusculair blok kan worden geremd of ontoereikend zijn bij patiënten die magnesiumzouten krijgen voor pre-eclampsie, omdat magnesiumzouten een neuromusculair blok versterken. De dosis rocuroniumbromide dient bij deze patiënten daarom verlaagd te worden en getitreerd te worden tot twitch-reactie.

Borstvoeding

Het is niet bekend of rocuroniumbromide wordt uitgescheiden in de moedermelk. In onderzoeken met dieren zijn niet-significante hoeveelheden rocuroniumbromide vastgesteld in de moedermelk. Rocuroniumbromide mag enkel worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven wanneer de behandelend arts beslist dat de voordelen opwegen tegen de risico's.

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

Omdat rocuroniumbromide wordt gebruikt als onderdeel van een algehele anesthesie, dienen de voorzorgsmaatregelen genomen te worden die na algehele anesthesie gebruikelijk zijn voor ambulante patiënten.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn pijn/reactie op de injectieplaats, veranderingen in de vitale functies en een langer durend neuromusculair blok. De ernstige bijwerking die het vaakst werd gemeld in de post-marketing surveillance is ‘anafylactische en anafylactoïde reacties’ en daaraan verwante symptomen. Zie ook de uitleg onder de tabel.

MedDRA Systeem/orgaanklasse	MedDRA voorkeursterm ¹		Niet bekend ² (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
	Soms/zelden ² ($< 1/100, \geq 1/10.000$)	Zeer zelden ² ($< 1/10.000$)	
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid Anafylactische reactie Anafylactoïde reactie Anafylactische shock Anafylactoïde shock	
Zenuwstelselaandoeningen		Slappe verlamming	
Hartaandoeningen	Tachycardie		Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Circulatoire collaps en shock Rood aanlopen	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Bronchospasme	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Angio-oedeem Urticaria Huiduitslag Erythemateuze huiduitslag	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierzwakte ³ Steroïdmyopathie ³	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Geneesmiddel niet werkzaam Afgenomen geneesmiddeleffect/therapeutische respons Toegenomen geneesmiddeleffect/therapeutische respons Pijn op de injectieplaats Reactie op de injectieplaats	Gezichtsoedeem	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Langer neuromusculair blok Trager herstel van anesthesie	Complicaties aan de luchtwegen van de anesthesie	

¹ De frequenties zijn geschat op basis van de meldingen bij post-marketing-surveillance en gegevens uit de algemene literatuur.

² De exacte frequenties kunnen niet worden afgeleid uit de gegevens van de post-marketing-surveillance. De frequenties waarmee de bijwerkingen zijn gemeld, zijn bijgevolg opgedeeld in 2 categorieën in plaats van de gebruikelijke 5.

³ Na langdurig gebruik op de intensive care.

Klasse-effecten

Anafylactische reacties

Hoewel dit zeer zelden gebeurt, zijn er ernstige anafylactische reacties gemeld bij neuromusculaire blokkers, ook bij rocuroniumbromide. Anafylactische/anafylactoïde reacties omvatten symptomen als bronchospasme, cardiovasculaire veranderingen (bv. hypotensie, tachycardie en circulatoire collaps/shock) en huidveranderingen (bv. angio-oedeem, urticaria). Deze reacties waren in sommige gevallen fataal. Vanwege de mogelijke ernst van deze reacties moeten ze altijd in aanmerking worden genomen en moeten de nodige voorzorgsmaatregelen worden genomen (zie ook rubriek 4.4).

Afgifte van histamine en histaminoïde reacties

Het is bekend dat neuromusculaire blokkers afgifte van histamine kunnen veroorzaken, zowel lokaal op de injectieplaats als systemisch. Er moet daarom altijd rekening worden gehouden met het ontstaan van pruritus en erytheem op de injectieplaats en/of systemische histaminoïde (anafylactoïde) reacties bij het toedienen van deze geneesmiddelen (zie ook hierboven bij ‘anafylactische reacties’).

In klinische studies is slechts een lichte toename van de gemiddelde plasmaconcentraties van histamine waargenomen na snelle toediening van een bolusdosis van 0,3 – 0,9 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide.

Langer neuromusculair blok

De meest voorkomende bijwerking van neuromusculaire blokkers als klasse is de langer dan noodzakelijke verlenging van de farmacologische werking. Dit kan variëren van zwakte van de skeletspieren tot een diepe en langdurige paralyse van de skeletspieren met respiratoire insufficiëntie of apneu tot gevolg.

Myopathie

Myopathie werd gemeld na het gebruik van verschillende neuromusculaire blokkers in combinatie met corticosteroiden in intensive care (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

Lokale reacties op de injectieplaats

Er is pijn bij de injectie gemeld bij snelle inductie van anesthesie, met name wanneer de patiënt het bewustzijn nog niet volledig heeft verloren en in het bijzonder wanneer propofol wordt gebruikt als inductiemiddel. In klinische studies is pijn bij de injectie waargenomen bij 16 % van de patiënten waarbij snelle inductie van de anesthesie met propofol werd gebruikt en bij minder dan 0,5 % van de patiënten waarbij snelle inductie van de anesthesie werd gedaan met fentanyl en thiopental.

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In het geval van een overdosering en langdurige neuromusculaire blokkade moet de patiënt beademing en sedatie blijven krijgen. In deze situatie zijn er twee mogelijkheden voor het opheffen van de neuromusculaire blokkade: (1) Bij volwassenen kan sugammadex worden gebruikt voor het omkeren van een intensieve (totale) en diepe blokkade. De dosis sugammadex die wordt toegediend, is afhankelijk van de intensiteit van de neuromusculaire blokkade.

(2) Een acetylcholinesterase-remmer (bv. neostigmine, edrofonium, pyridostigmine) of sugammadex kan worden gebruikt zodra het spontaan herstel is begonnen; dit moet in de juiste dosis worden toegediend. Indien toediening van een acetylcholinesterase-remmer niet helpt om de neuromusculaire effecten van rocuroniumbromide ongedaan te maken, moet de beademing worden voortgezet tot de spontane ademhaling zich heeft hersteld. Het herhaaldelijk toedienen van een acetylcholinesterase-remmer kan gevaarlijk zijn.

In onderzoeken met dieren werd een ernstig verstoorde werking van het cardiovasculaire systeem, uiteindelijk resulterend in hartfalen, pas duidelijk bij een cumulatieve dosis van $750 \times ED_{90}$ (135 mg.kg^{-1} rocuroniumbromide).

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie (ATC-code): spierrelaxantia, perifere werkzame middelen, andere quaternaire ammoniumverbindingen

ATC-code: M03A C09.

Werkingsmechanisme

Rocuroniumbromide Noridem 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie is een niet-depolariserende neuromusculaire blokker met een korte inwerkingstijd. Het heeft alle farmacologische eigenschappen die kenmerkend zijn voor deze klasse geneesmiddelen (curarifome stoffen). Het zorgt voor competitieve blokkering van de cholinerge nicotinereceptoren op de motorische eindplaat. Deze werking wordt geantagoniseerd door acetylcholinesterase-remmers zoals neostigmine, edrofonium en pyridostigmine.

Farmacodynamische effecten

De ED_{90} (de dosis die nodig is om tot een afname met 90 % te komen van de twitch-reactie van de duim bij stimulatie van de nervus ulnaris) bij intraveneuze anesthesie is ongeveer $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ rocuroniumbromide. De ED_{95} bij neonaten en zuigelingen is lager dan bij volwassenen en kinderen (respectievelijk 0,25, 0,35 en $0,40 \text{ mg.kg}^{-1}$).

De klinische werkingsduur (de duur van het tijdstip van toediening tot het begin van het herstel van de twitch-hoogte tot 25 % van de controlewaarde) bij een dosering van $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ rocuroniumbromide is 30 – 40 minuten. De totale werkingsduur (tijd tot spontaan herstel van de twitch-hoogte tot 90 % van de controlewaarde) is 50 minuten. De gemiddelde tijd tot spontaan herstel van de twitch-reactie van 25 % tot 75 % van de controlewaarde na een bolusdosis van $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ rocuroniumbromide is 14 minuten. Bij een lagere dosis van 0,3 – $0,45 \text{ mg.kg}^{-1}$ rocuroniumbromide ($1 - 1,5 \times ED_{90}$) is de inwerkingstijd later en de werkingsduur korter. Bij een hogere dosis van 2 mg.kg^{-1} is de werkingsduur 110 minuten.

Intubatie tijdens reguliere anesthesie

Binnen de 60 seconden na intraveneuze toediening van een dosis van $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ rocuroniumbromide ($2 \times ED_{90}$ bij intraveneuze anesthesie) kunnen de juiste omstandigheden om te intuberen bereikt zijn bij bijna alle patiënten, waarbij de intubatie-omstandigheden in 80 % van de gevallen een uitstekende score krijgen toegerekend. Binnen de 2 minuten na toediening van deze dosis is de algemene spierverslapping bereikt die geschikt is voor eender welke soort ingreep. Na toediening van $0,45 \text{ mg.kg}^{-1}$ rocuroniumbromide zijn de aanvaardbare omstandigheden voor intubatie bereikt na 90 seconden.

Snelle inductie

Bij snelle inductie van de anesthesie met propofol of met fentanyl/thiopental zijn de aanvaardbare omstandigheden voor intubatie binnen de 60 seconden bereikt bij respectievelijk 93 % en 96 % van de patiënten, na toediening van een dosis van 1 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide. In deze groepen kregen de intubatie-omstandigheden in 70 % van de gevallen een uitstekende score toegekend. De klinische werkingsduur is bij deze dosis ongeveer 1 uur, waarna het neuromusculair blok veilig kan worden opgeheven. Na toediening van een dosis van 0,6 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide zijn aanvaardbare intubatie-omstandigheden binnen de 60 seconden bereikt bij respectievelijk 81 % en 75 % van de patiënten die snelle inductie van de anesthesie met propofol en fentanyl/thiopental ondergaan.

Pediatrische patiënten

De gemiddelde inwerkingstijd bij zuigelingen, kleuters en kinderen bij een intubatedosis van 0,6 mg.kg⁻¹ is iets korter dan bij volwassenen. Een vergelijking tussen de pediatrie leeftijdsgroepen liet zien dat de gemiddelde inwerkingstijd bij neonaten en adolescenten (1 minuut) iets langer is dan bij zuigelingen, kleuters en kinderen (respectievelijk 0,4, 0,6 en 0,8 minuten). De werkingsduur en de tijd tot herstel zijn normaal korter bij kinderen dan bij zuigelingen en volwassenen. Bij het vergelijken van de pediatrie leeftijdsgroepen bleek dat de gemiddelde tijd tot het terugkeren van T₃ langer was bij neonaten en zuigelingen (respectievelijk 56,7 en 60,7 minuten) dan bij kleuters, kinderen en adolescenten (respectievelijk 45,4, 37,6 en 42,9 minuten).

Gemiddelde (SD) inwerkingstijd en klinische werkingsduur na een initiële intubatedosis* van 0,6 mg/kg rocuroniumbromide tijdens (onderhoud) anesthesie met sevofluraan/distikstofoxide en isofluraan/distikstofoxide (pediatrie patiënten)

	Tijd tot maximale blokkade** (min)	Tijd tot terugkeer T ₃ ** (min)
Neonaten (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)
Kleuters (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 de 5 seconden.

** Berekend vanaf het eind van de toediening van de intubatedosis rocuronium.

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

De werkingsduur van onderhoudsdoses van 0,15 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide kan enigszins langer zijn bij anesthesie met enfluraan en isofluraan bij geriatrische patiënten en bij patiënten met lever- of nierziekte (ongeveer 20 minuten) dan bij patiënten met normaal functionerende uitscheidingsorganen die intraveneuze anesthesie krijgen (ongeveer 13 minuten) (zie rubriek 4.2). Bij herhaalde onderhoudsdoses volgens de aanbevelingen is geen accumulatie van het effect (progressieve verlenging van de werkingsduur) waargenomen.

Intensive care

Na langdurige continue infusie in intensive care is de tijd tot herstel van de TOF-verhouding tot 0,7 afhankelijk van de diepte van de neuromusculaire blokkade aan het eind van de infusie. Na een continue infusie gedurende 20 uur of meer is de mediane (bereik) tijd tussen terugkeer van T₂ tot TOF-stimulatie en herstel van de TOF-verhouding tot 0,7 ongeveer 1,5 (1 – 5) uur bij patiënten zonder multipel orgaanfalen en 4 (1 – 25) uur bij patiënten met multipel orgaanfalen.

Cardiovasculaire chirurgie

Bij patiënten die cardiovasculaire chirurgie ondergaan, zijn de meest voorkomende cardiovasculaire veranderingen tijdens de inwerkingtreding van de maximale blokkade bij doses van 0,6 – 0,9 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide een lichte en klinisch niet significante stijging van het hartritme tot 9 % en een verhoging van de gemiddelde arteriële bloeddruk tot maximaal 16 % van de controlewaarden.

Antagonisme van het spierverslappende effect

De werking van rocuroniumbromide kan worden geantagoniseerd hetzij door sugammadex hetzij door acetylcholinesterase-remmers (neostigmine, pyridostigmine of edrofonium). Sugammadex kan worden toegediend voor reguliere omkering (bij 1 – 2 post-tetanische tellingen tot terugkeer van T₂) of voor onmiddellijke omkering (3 minuten na toediening van rocuroniumbromide). Acetylcholinesterase-remmers kunnen worden toegediend bij terugkeer van T₂ of de eerste tekenen van klinisch herstel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening van een enkele bolusdosis rocuroniumbromide verloopt de plasmaconcentratiecurve in drie exponentiële fases. Bij volwassenen is de gemiddelde (95 % betrouwbaarheidsinterval) eliminatiehalveringstijd 73 (66 – 80) minuten, het (schijnbaar) verdelingsvolume bij steady state 203 (193 – 214) ml.kg⁻¹ en de plasmaklaring 3,7 (3,5 – 3,9) ml.kg⁻¹.min⁻¹.

Rocuroniumbromide wordt uitgescheiden via de urine en de gal. De uitscheiding via urine is ongeveer 40 % binnen 12 – 24 uur. Na toediening van een radioactief gelabelde dosis rocuroniumbromide is de uitscheiding van het radioactief label gemiddeld 47 % in urine en 43 % in ontlasting na 9 dagen. Ongeveer 50 % wordt gerecupereerd als ongewijzigd rocuronium.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van rocuroniumbromide bij pediatrische patiënten (n=146) in de leeftijd van 0 tot en met 17 jaar werd geanalyseerd met een populatie-analyse van de gepoolde farmacokinetische datasets uit twee klinische studies waarbij de anesthesie werd geïnduceerd met sevofluraan en onderhouden met isofluraan/distikstofoxide. Van alle farmacokinetische parameters werd vastgesteld dat ze lineair evenredig waren met het lichaamsgewicht, zoals aangetoond door een vergelijkbare klaring (l.u⁻¹.kg⁻¹). Het verdelingsvolume (l.kg⁻¹) en de eliminatiehalveringstijd (uur) nemen af met de leeftijd (jaren). De farmacokinetische parameters van typische pediatrische patiënten binnen elke leeftijdsgroep worden hieronder samengevat:

Geschatte farmacokinetische (FK) parameters (gemiddelde [SD]) van rocuroniumbromide bij typische pediatrische patiënten tijdens sevofluraan en distikstofoxide (inductie) en isofluraan/distikstofoxide (onderhoudsanesthesie)

FK-parameters	Leeftijd patiënt				
	Voldragen pasgeboren zuigelingen (0 – 27 dagen)	Zuigelingen (28 dagen – 2 maanden)	Peuters (3 – 23 maanden)	Kinderen (2 – 11 jaar)	Adolescenten (12 – 17 jaar)
Cl (l/kg ⁻¹ .uur ⁻¹)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Verdelingsvolume (l/kg ⁻¹)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
t _{1/2} β (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 galwegziekte en/of nierfalen

In gecontroleerde studies was de plasmaklaring bij geriatrische patiënten en bij patiënten met nierfalen verlaagd; in de meeste studies werd hiervoor echter geen statistisch significant niveau gehaald. Bij patiënten met leverfalen was de gemiddelde eliminatiehalveringstijd verlengd met 30 minuten en was de gemiddelde plasmaklaring verminderd met 1 ml.kg⁻¹.min⁻¹ (zie rubriek 4.2).

Intensive care

Na continue infusie gedurende een periode van 20 uur of meer om mechanische beademing mogelijk te maken was de gemiddelde eliminatiehalveringstijd langer en het gemiddelde (schijnbare) verdelingsvolume bij steady state groter. In klinische studies is een grote variabiliteit tussen de patiënten onderling vastgesteld, afhankelijk van de aard en omvang van (multipel) orgaanfalen en de toestand van de patiënt. Bij patiënten met multipel orgaanfalen is de gemiddelde (± SD) eliminatiehalveringstijd 21,5 (± 3,3) uur, het (schijnbaar) verdelingsvolume bij steady state 1,5 (± 0,8) ml.kg⁻¹ en de plasmaklaring 2,1 (± 0,8) ml.kg⁻¹.min⁻¹.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden

Er is geen geschikt diermodel om de doorgaans uitermate complexe klinische situatie van de IC-patiënt na te bootsen. De veiligheid van Rocuroniumbromide Noridem 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie bij gebruik voor het mogelijk maken van mechanische beademing op de intensive-care-unit is daarom voornamelijk gebaseerd op resultaten uit klinische studies.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- natriumacetaat trihydraat
- natriumchloride

- ijsazijn
- water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Rocuroniumbromide Noridem 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie is fysisch onverenigbaar met oplossingen van de volgende geneesmiddelen: amfotericine, amoxicilline, azathioprine, cefazoline, cloxacilline, dexamethason, diazepam, enoximon, erytromycine, famotidine, furosemide, hydrocortison-natriumsuccinaat, insuline, methohexital, methylprednisolon, prednisolon-natriumsuccinaat, thiopental, trimethoprim en vancomycine. Rocuroniumbromide Noridem 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie is ook niet verenigbaar met sojaolie.

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

Als Rocuroniumbromide Noridem 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie wordt toegediend via dezelfde infuuslijn die ook voor andere geneesmiddelen wordt gebruikt, is het belangrijk dat deze infuuslijn op gepaste wijze wordt gespoeld (bv. met 0,9 % NaCl) tussen de toediening van Rocuroniumbromide Noridem 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie en geneesmiddelen waarvan onverenigbaarheid met Rocuroniumbromide Noridem 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie is aangetoond of waarvan verenigbaarheid met Rocuroniumbromide Noridem 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie niet is vastgesteld.

6.3 Houdbaarheid

Glazen ampul: 30 maanden.

Glazen injectieflacon: 24 maanden.

Rocuroniumbromide Noridem 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie bevat geen bewaarmiddelen en dient onmiddellijk na het openen van de injectieflacon of ampul gebruikt te worden.

Het verdunde product (zie rubriek 6.6) is fysisch en chemisch stabiel gedurende 72 uur bij 28°C – 32°C of 72 uur bij 2°C – 8°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk na verdunning gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en normaal nooit langer dan 24 uur bij 2°C – 8°C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen, type I injectieflacons met een capaciteit van > 6 mL (met 5 ml oplossing) met rubberen stop en aluminium dop, met plastic flip-offsluiting.

Glazen, type I ampullen met een capaciteit van minimaal 5 ml (met 5 ml oplossing).

Het geneesmiddel wordt geleverd in dozen van 10 of 50 injectieflacons en dozen van 10 of 50 ampullen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Er zijn onderzoeken gedaan naar de compatibiliteit met de volgende infusies: Rocuroniumbromide Noridem 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie bij nominale concentraties van 0,5 mg/ml en 2 mg/ml is compatibel met 0,9 % NaCl, 5% glucose, 5 % glucose in 0,9 % NaCl, steriel water voor injecties, Ringer-oplossing en Haemaccel. De toediening dient onmiddellijk na het mengen gestart te worden en dient binnen 24 uur voltooid te zijn.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Laat de glazen injectieflacons op kamertemperatuur komen alvorens ze te doorboren, om de kans op fragmentatie te verkleinen.

Ongebruikte oplossingen moeten worden weggegooid.

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

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

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
CY-1065 Nicosia
Cyprus

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 123915

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 januari 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.8 en 6.5: 8 augustus 2020