

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rocuroniumbromide Accord 10 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 10 mg rocuroniumbromide.

Elke voorgevulde spuit van 5 ml bevat 50 mg rocuroniumbromide.

Elke voorgevulde spuit van 10 ml bevat 100 mg rocuroniumbromide.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 1 ml (10 mg), dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit.

Heldere, kleurloze tot licht bruinachtig gele oplossing, zonder vreemde zichtbare deeltjes.

De pH van de oplossing is 3,8 tot 4,2.

De osmolaliteit is 260 mOsmol/kg tot 320 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rocuroniumbromide Accord is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen vanaf de leeftijd van 2 jaar als adjuvans bij algehele anesthesie om tracheale intubatie te vergemakkelijken tijdens standaardinductie en om algehele spierverslapping te bewerkstelligen tijdens chirurgische ingrepen.

Bij volwassenen wordt Rocuroniumbromide Accord ook gebruikt om tracheale intubatie te vergemakkelijken tijdens snelle inductie en als adjuvans op de intensive care (bijv. om tracheale intubatie vergemakkelijken), voor kortdurend gebruik.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Net als andere neuromusculaire blokkers dient Rocuroniumbromide Accord uitsluitend te worden toegediend door of onder toezicht van een ervaren arts die bekend is met de werking en het gebruik van deze middelen.

Net als met andere neuromusculaire blokkers dient de dosering van Rocuroniumbromide Accord voor elke patiënt individueel te worden bepaald. De gebruikte methode van anesthesie en de verwachte duur van de operatie, de sedatiemethode en de verwachte duur van mechanische beademing, de mogelijke interactie met andere, gelijktijdig toegediende geneesmiddelen en de toestand van de patiënt moeten in aanmerking worden genomen bij het bepalen van de dosis.

Het gebruik van een passende neuromusculaire monitoringtechniek wordt aanbevolen om de neuromusculaire blokkade en het herstel van de spierfunctie te bepalen.

Inhalatieanesthetica versterken het neuromusculair blokkerende effect van Rocuroniumbromide Accord. Deze versterking wordt pas klinisch relevant in de loop van de anesthesie wanneer de inhalatieanesthetica de voor interactie vereiste weefselconcentraties hebben bereikt. Bij ingrepen onder

inhalatieanesthesie die langer duren dan 1 uur dienen daarom lagere onderhoudsdoses Rocuroniumbromide Accord te worden toegediend met langere tussenpozen (zie rubriek 4.5).

Bij volwassenen dienen de volgende doseringsadviezen als een algemene richtlijn voor tracheale intubatie en spierverslapping bij kort- tot langdurende chirurgische ingrepen en voor kortdurend gebruik in de intensive care.

Chirurgische ingrepen

Tracheale intubatie:

Volwassenen

De standaardintubatiedosis tijdens standaardinductie is 0,6 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide, waarna bij vrijwel alle patiënten binnen 60 seconden adequate intubatiecondities worden bereikt. Om tracheale intubatie tijdens snelle inductie te vergemakkelijken wordt 1 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide aanbevolen, waarna ook bij vrijwel alle patiënten binnen 60 seconden adequate intubatiecondities worden bereikt. Indien een dosering van 0,6 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide wordt gebruikt voor snelle inductie van anesthesie, is het raadzaam om de patiënt pas 90 seconden na toediening van rocuroniumbromide te intuberen.

Pediatrische patiënten

Voor kinderen (≥ 2 jaar) met een gewicht van meer dan 10 kg is de aanbevolen dosis voor intubatie tijdens standaardanesthesie vergelijkbaar met die voor volwassenen.

Rocuroniumbromide Accord dient niet aan kinderen jonger dan 2 jaar te worden gegeven omdat met de maatverdeling van de voorgevulde spuit geen precieze toediening van het product mogelijk is bij deze populatie. Er zijn twee hulpmiddelen met verschillende maatverdelingen beschikbaar (zie rubriek 6.5). Er zijn echter ook andere rocuronium-formuleringen beschikbaar voor gebruik.

De ervaring met rocuroniumbromide tijdens snelle inductie bij pediatrische patiënten is beperkt. Daarom wordt rocuroniumbromide niet aanbevolen voor het bewerkstelligen van condities voor tracheale intubatie tijdens snelle inductie bij pediatrische patiënten.

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

De standaardintubatiedosis voor geriatrische patiënten en patiënten met lever- en/of galwegziekte en/of nierfalen tijdens standaardinductie van anesthesie is 0,6 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide. Bij patiënten bij wie een verlengde werkingsduur wordt verwacht, dient een dosering van 0,6 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide te worden overwogen voor snelle inductie van anesthesie. Indien een dosering van 0,6 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide wordt gebruikt voor snelle inductie van anesthesie, is het raadzaam om de patiënt pas 90 seconden na toediening van rocuroniumbromide te intuberen.

Zwangerschap en keizersnede

Zwangerschap: Omdat magnesiumzouten neuromusculaire blokkade versterken, kan de opheffing van neuromusculaire blokkade na toediening van neuromusculaire blokkers trager verlopen of onvoldoende zijn bij patiënten die wegens zwangerschapstoxicose worden behandeld met magnesiumzouten. Daarom dient bij deze patiënten de dosering van rocuroniumbromide te worden verlaagd en getitreerd op geleide van de verkregen 'twitch response'.

Keizersnede: Doseringen van 0,6 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide hebben geen invloed op de Apgar-score, foetale spierspanning of cardiorespiratoire aanpassing. In navelstrengbloedmonsters is aangetoond dat slechts beperkte hoeveelheden rocuroniumbromide de placenta passeren. Deze leiden niet tot klinische bijwerkingen bij de neonat (zie rubriek 4.6).

Doseringen van 1 mg.kg⁻¹ zijn onderzocht tijdens snelle inductie van anesthesie, maar niet bij patiënten die een keizersnede ondergaan.

Hogere doseringen

Indien er een reden bestaat om een hogere dosering te kiezen: patiënten hebben initiële doseringen van maximaal 2 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide gekregen zonder dat er cardiovasculaire bijwerkingen werden waargenomen. Het gebruik van een hogere dosering verkort de inwerkingstijd en verlengt de werkingsduur (zie rubriek 5.1).

Onderhoudsdosering

Volwassenen

De aanbevolen onderhoudsdosering is 0,15 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide. Bij langdurige inhalatieanesthesie dient deze te worden verlaagd tot 0,075 – 0,1 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide. De onderhoudsdoses dienen bij voorkeur te worden toegediend wanneer de spierrespons zich tot 25% van de controlewaarde heeft hersteld of wanneer 2 tot 3 responsen op ‘train-of-four’-stimulatie (TOF) aanwezig zijn.

Pediatrische patiënten

Voor kinderen (≥12 jaar) met een gewicht van meer dan 35 kg zijn de aanbevolen intubatiedosis tijdens standaardanesthesie en de onderhoudsdosering vergelijkbaar met die voor volwassenen.

De onderhoudsdosering is niet geschikt voor kinderen jonger dan 12 jaar, omdat met de maatverdeling van de voorgevulde spuit geen precieze toediening van het middel mogelijk is bij deze populatie. Er zijn twee hulpmiddelen met verschillende maatverdelingen beschikbaar (zie rubriek 6.5). Er zijn echter ook andere rocuronium-formuleringen beschikbaar voor onderhoudsdosering in deze populatie.

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

Ongeacht de gebruikte anesthesietechniek is de aanbevolen onderhoudsdosering voor deze patiënten 0,075 – 0,1 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide.

Overgewicht en patiënten met obesitas

Voor patiënten met overgewicht of obesitas (gedefinieerd als patiënten met een lichaamsgewicht van 30% of meer boven het ideale lichaamsgewicht) dienen doses te worden verlaagd en berekend aan de hand van het ideale lichaamsgewicht.

Kortdurend gebruik op de intensive care

Tracheale intubatie

Voor tracheale intubatie gelden dezelfde doseringsadviezen als voor chirurgische ingrepen.

Speciale populaties

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

Wijze van toediening

Rocuroniumbromide Accord wordt intraveneus toegediend als bolusinjectie (zie rubriek 6.6).

De gebruiker dient zich bewust te zijn van de verschillende maatverdelingen van de twee beschikbare voorgevulde spuiten (maatverdeling per 0,1 ml voor de spuit van 5 ml en maatverdeling per 0,2 ml voor de spuit van 10 ml).

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aangezien rocuroniumbromide verlamming van de ademhalingsspieren veroorzaakt, moeten patiënten die dit middel krijgen toegediend mechanisch worden beademd totdat de spontane ademhaling

voldoende hersteld is. Zoals geldt voor alle spierverslappers, dient vooraf te worden beoordeeld of er moeilijkheden bij intubatie verwacht kunnen worden, in het bijzonder bij een snelle inductie van anesthesie. In geval van moeilijkheden bij intubatie die leiden tot een klinische noodzaak tot onmiddellijke opheffing van een door rocuroniumbromide geïnduceerde neuromusculaire blokkade, dient het gebruik van sugammadex te worden overwogen.

Restcurarisatie

Zoals ook geldt voor andere neuromusculaire blokkers, is restcurarisatie gemeld bij het gebruik van rocuroniumbromide. Om complicaties voortvloeiend uit restcurarisatie te voorkomen, wordt aanbevolen om pas te extuberen wanneer de patiënt voldoende is hersteld van de neuromusculaire blokkade. Geriatrie patiënten (65 jaar of ouder) kunnen een verhoogd risico hebben op een residuele neuromusculaire blokkade. Andere factoren die restcurarisatie zouden kunnen veroorzaken na extubatie in de postoperatieve fase (zoals geneesmiddelinteracties of de toestand van de patiënt), dienen ook in overweging te worden genomen. Indien sugammadex of een andere antagonist (bijv. een acetylcholinesteraseremmer) niet standaard wordt toegepast, dient het gebruik hiervan te worden overwogen, vooral in die gevallen waarin het waarschijnlijk is dat restcurarisatie zal optreden (zie rubrieken 4.9 en 5.1).

Anafylaxie

Na toediening van neuromusculaire blokkers kunnen anafylactische reacties optreden (zie rubriek 4.8). Voorzorgsmaatregelen voor de behandeling van dergelijke reacties dienen altijd te worden getroffen. Met name bij eerdere anafylactische reacties op neuromusculaire blokkers is uiterste voorzichtigheid geboden, aangezien allergische kruisovergevoeligheid tussen neuromusculaire blokkers is gemeld. Aangezien bekend is dat neuromusculaire blokkers het vrijkomen van histamine kunnen veroorzaken, zowel lokaal op de plaats van de injectie als systemisch, dient men bij 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. In klinische onderzoeken is slechts een geringe toename van de gemiddelde histamineplasma'spiegels geconstateerd na snelle toediening van een bolusdosis van 0,3 – 0,9 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide.

Gebruik in combinatie met suxamethonium

Indien suxamethonium wordt gebruikt voor de intubatie, is het raadzaam om rocuroniumbromide pas toe te dienen wanneer de patiënt is hersteld van de neuromusculaire blokkade die teweeg is gebracht door suxamethonium (zie rubriek 4.5).

Maligne hyperthermie

Aangezien rocuroniumbromide altijd wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen en vanwege het risico op maligne hyperthermie gedurende anesthesie, zelfs in afwezigheid van bekende uitlokkende factoren, moeten artsen voorafgaand aan de anesthesie bekend zijn met de vroege symptomen, bevestigende diagnose en behandeling van maligne hyperthermie.

Uit dieronderzoek blijkt dat rocuroniumbromide geen uitlokkende factor is voor maligne hyperthermie. Zeldzame gevallen van maligne hyperthermie bij gebruik van rocuroniumbromide zijn gezien tijdens toezicht na het in de handel brengen, maar het oorzakelijke verband is niet bewezen.

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

Lever- en/of galwegziekte en nierfalen

Aangezien rocuronium wordt uitgescheiden in de urine en de gal, dient het met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een klinisch relevante lever- en/of galwegziekte en/of nierfalen. Bij deze groepen patiënten is verlenging van de werkingsduur waargenomen bij doses van 0,6 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide (zie rubriek 4.2).

Langere circulatietijd

Omstandigheden waarin een langere circulatietijd voorkomt, zoals hart- en vaataandoeningen, gevorderde leeftijd en oedeemvorming gepaard gaande met een toename van het distributievolume,

kunnen zorgen voor een later intredende werking. De werkingsduur kan ook langer zijn ten gevolge van een verminderde plasmaklaring.

Neuromusculaire aandoeningen

Net als andere neuromusculaire blokkers dient rocuroniumbromide met uiterste voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een neuromusculaire aandoening (myasthenia gravis), spieraandoeningen (myopathieën) of bij motorische neveneffecten (parese, plegie) enige tijd na een acuut ongeval (ruggenmergletsel, poliomyelitis, verlengde immobilisatie), aangezien de respons op neuromusculaire blokkers in deze gevallen aanzienlijk anders kan zijn. De mate en de aard van de verandering kunnen sterk variëren. Bij patiënten met myasthenia gravis, het (Lambert-Eaton) myastheen syndroom of myopathieën kunnen lage doses rocuroniumbromide uitgesproken effecten hebben. Bij patiënten met motorische neveneffecten neemt de gevoeligheid voor rocuroniumbromide af (hogere doses). Bij deze aandoeningen dient rocuroniumbromide getitreerd te worden aan de hand van de respons.

Hypothermie

Bij ingrepen onder hypothermische omstandigheden is het neuromusculair blokkerende effect van rocuroniumbromide groter en is de werkingsduur langer.

Obesitas

Net als andere neuromusculaire blokkers kan rocuroniumbromide bij obese patiënten een langere werkingsduur en een langere spontane hersteltijd hebben indien doses worden berekend aan de hand van het daadwerkelijke lichaamsgewicht.

Bij de patiënt met overgewicht of obesitas (overgewicht groter dan 30% of meer ten opzichte van het ideale gewicht) dienen de doses te worden verlaagd, uitgaande van het theoretische gewicht.

Brandwonden

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

Aandoeningen die de effecten van rocuroniumbromide kunnen versterken

Hypokaliëmie (bijv. na ernstige emesis, diarree en behandeling met diuretica), hypermagnesiëmie, hypocalciëmie (na grote transfusies), hypoproteïnemie, dehydratie, acidose, hypercapnie, cachexie. Ernstige verstoring van de elektrolytenbalans, veranderde pH van het bloed of dehydratie moeten derhalve, waar mogelijk, worden verholpen voordat rocuroniumbromide wordt toegediend.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 1 ml (10 mg), dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van onderstaande geneesmiddelen is aangetoond dat ze de intensiteit en/of werkingsduur van niet-depolariserende neuromusculaire blokkers beïnvloeden.

Toegenomen effect

- Gehalogeneerde vluchtige anesthetica versterken de neuromusculaire blokkade door rocuroniumbromide. Het effect wordt pas duidelijk bij onderhoudsdosering (zie rubriek 4.2). Opheffing van de blokkade met acetylcholinesteraseremmers kan ook gehinderd worden.
- Na intubatie met gebruik van suxamethonium (zie rubriek 4.4).

Andere geneesmiddelen

- Antibiotica: aminoglycoside- en polypeptide-antibiotica, lincosamide- en acylamino-penicilline-antibiotica.
- Diuretica, kinidine en zijn isomeer kinine, magnesiumzouten, calciumantagonisten, lithiumzouten, lokale anesthetica (intraveneus lidocaïne en epiduraal bupivacaïne) en acute toediening van fenytoïne en β -receptorblokkerende middelen.

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

Verminderd effect

- Eerdere chronische toediening van corticosteroïden, fenytoïne of carbamazepine.
- Proteaseremmers (gabexaat, ulinastatine).
- Calciumchloride, kaliumchloride.

Variabel effect:

- Toediening van andere niet-depolariserende neuromusculaire blokkers in combinatie met rocuroniumbromide kan leiden tot een versterking of vermindering van de neuromusculaire blokkade, afhankelijk van de volgorde van toediening en de gebruikte neuromusculaire blokker.
- Suxamethonium toegediend na rocuroniumbromide kan een versterking of een vermindering van het neuromusculair blokkerende effect veroorzaken.

Effect van rocuroniumbromide op andere geneesmiddelen:

- Rocuroniumbromide in combinatie met lidocaïne kan leiden tot een sneller intredende werking van lidocaïne.

Pediatrische patiënten:

Er is geen formeel onderzoek naar interacties uitgevoerd. Bij pediatrische patiënten dient ook 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

Vruchtbaarheid

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

Zwangerschap

Voor rocuroniumbromide zijn er geen klinische gegevens beschikbaar over blootgestelde zwangerschappen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, embryo-/foetusontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van rocuroniumbromide bij zwangere vrouwen.

Keizersnede

Bij patiënten die een keizersnede ondergaan, kan rocuroniumbromide worden gebruikt als onderdeel van een 'rapid sequence'-inductietechniek, mits er geen intubatiemoeilijkheden worden voorzien en er een toereikende dosis van een anestheticum wordt toegediend, of na een door suxamethonium vergemakkelijkt intubatie. Van rocuroniumbromide toegediend in doses van $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ is aangetoond dat het veilig is bij patiënten die een keizersnede ondergaan. Rocuroniumbromide is niet van invloed op de Apgar-score, foetale spierspanning of cardiorespiratoire aanpassing. Uit navelstrengbloedmonsters blijkt dat slechts beperkte hoeveelheden rocuroniumbromide de placenta passeren. Hierbij zijn geen klinische bijwerkingen waargenomen bij de neonaat.

Opmerking 1: doseringen van $1,0 \text{ mg.kg}^{-1}$ zijn onderzocht tijdens 'rapid sequence'-inductie van anesthesie, maar niet bij patiënten die een keizersnede ondergingen. Derhalve wordt voor deze groep patiënten slechts een dosis van $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ aanbevolen.

Opmerking 2: de opheffing van een neuromusculaire blokkade die is geïnduceerd door neuromusculaire blokkers kan worden belemmerd of kan ontoereikend zijn bij patiënten die wegens zwangerschapstoxicose magnesiumzouten krijgen. Dit komt doordat magnesiumzouten een neuromusculaire blokkade bevorderen. Derhalve dient bij deze patiënten de dosering van rocuroniumbromide te worden verlaagd en te worden getitreerd op geleide van de 'twitch response'.

Borstvoeding

Het is niet bekend of rocuroniumbromide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij dieronderzoek zijn geringe hoeveelheden rocuroniumbromide in de moedermelk aangetoond.

Uitsluitend indien de behandelend arts beslist dat de voordelen opwegen tegen de risico's, mag rocuroniumbromide worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Aanbevolen wordt om geen borstvoeding te geven gedurende vijf eliminatiehalfwaardetijden van rocuronium, dat wil zeggen ongeveer 6 uur.

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

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

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende ongewenste reacties omvatten pijn/reactie op de injectieplaats, veranderingen in vitale functies en verlengde neuromusculaire blokkade. De vaakst gemelde ernstige ongewenste reactie tijdens toezicht na het in de handel brengen is 'anafylactische en anafylactoïde reacties' en verwante symptomen. Zie ook de uitleg onder de tabel.

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm MedDRA ^a		
	Soms/zelden ^b (<1/100 tot ≥1/10.000)	Zeer zelden ^b (<1/10.000)	Niet bekend ^b (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid Anafylactische reactie Anafylactoïde reactie Anafylactische shock Anafylactoïde shock	
Zenuwstelselaandoeningen		Slappe paralyse	
Oogaandoeningen			Mydriase ^c Lichtstijve pupillen ^c
Hartaandoeningen	Tachycardie		Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Circulatoire collaps en shock Overmatig blozen	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Bronchospasme	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Angio-oedeem Urticaria Huiduitslag Erythemateuze huiduitslag	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierzwakte ^d Steroïdmyopathie ^d	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Geneesmiddel ineffectief	Gezichtsoedeem	

	Geneesmiddeleffect / therapeutische respons verlaagd Geneesmiddeleffect / therapeutische respons verhoogd Pijn op de injectieplaats Reactie op de injectieplaats		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Verlengd neuromusculair blok Vertraagd herstel na anesthesie	Luchtwegcomplicatie van anesthesie	

^a Frequenties zijn geschat op basis van meldingen tijdens toezicht na het in de handel brengen en gegevens uit de algemene literatuur.

^b Exacte frequenties kunnen niet worden verkregen uit gegevens afkomstig van toezicht na het in de handel brengen. Daarom is de meldingsfrequentie opgesplitst in twee categorieën in plaats van vijf.

^c In de context van een potentiële toename van permeabiliteit of compromittering van de integriteit van de bloed-hersenbarrière (BHB).

^d Na langdurig gebruik in de intensive care.

Klasse-effecten

Anafylactische reacties

Hoewel zeer zelden, zijn er ernstige anafylactische reacties op neuromusculaire blokkers, inclusief rocuroniumbromide, gemeld. Anafylactische/anafylactoïde reacties omvatten symptomen zoals bronchospasme, cardiovasculaire veranderingen (bijv. hypotensie, tachycardie en circulatoire collaps/shock) en huidveranderingen (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 neuromusculaire blokkers de afgifte van histamine kunnen veroorzaken, zowel lokaal op de plaats van de injectie als systemisch, dient men bij toediening van deze geneesmiddelen steeds bedacht te zijn op het optreden van jeuk en erytheem op de injectieplaats en/of systemische histaminoïde (anafylactoïde) reacties (zie ook hierboven onder 'Anafylactische reacties'). In klinische onderzoeken is slechts een geringe toename van de gemiddelde histamineplasma'spiegels geconstateerd na snelle toediening van een bolusdosis van 0,3 – 0,9 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide.

Verlengde neuromusculaire blokkade

De meest frequente ongewenste reactie op neuromusculaire blokkers als klasse bestaat uit een langer dan noodzakelijke verlenging van de farmacologische werking. Dit kan variëren van skeletspierzwakte tot diepe en verlengde skeletspierparalyse die leidt tot respiratoire insufficiëntie of apneu.

Lokale injectieplaatsreacties

Pijn bij injectie is gemeld tijdens snelle inductie van anesthesie, vooral wanneer de patiënt nog niet helemaal het bewustzijn heeft verloren en in het bijzonder wanneer propofol wordt gebruikt als inductiemiddel. In klinische onderzoeken is pijn bij injectie waargenomen bij 16% van de patiënten die snelle inductie van anesthesie ondergingen met propofol en bij minder dan 0,5% van de patiënten die snelle inductie van anesthesie ondergingen met fentanyl en thiopental.

Pediatrische patiënten

Uit een meta-analyse van 11 klinische onderzoeken bij pediatrische patiënten (n=704) met rocuroniumbromide (tot maximaal 1 mg/kg) bleek dat de ongewenste reactie tachycardie 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 geval van overdosering en verlengde 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 opheffen van een intense (volledige) en diepe blokkade. De toe te dienen 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 ingezet en dient te worden toegediend in de juiste dosering. De toediening gebeurt op geleide van de gegevens geleverd door instrumentele bewaking van de curarisatie, in het bijzonder de aanwezigheid van 4 duidelijke responsen op de duim-adductor na 'train-of-four'-stimulatie. Indien toediening van een acetylcholinesteraseremmer de neuromusculaire effecten van rocuroniumbromide niet opheft, dient de beademing te worden voortgezet totdat de spontane ademhaling hersteld is. Herhaaldelijke toediening van een acetylcholinesteraseremmer kan gevaarlijk zijn.

In dieronderzoek was een ernstig verminderde cardiovasculaire functie, uiteindelijk leidend tot hartfalen, pas zichtbaar bij een cumulatieve dosering van $750 \times \text{ED}_{90}$ (135 mg.kg^{-1} rocuroniumbromide).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: spierrelaxantia, perifeer werkende middelen, overige quaternaire ammoniumverbindingen, ATC-code: M03AC09.

Werkingsmechanisme

Rocuroniumbromide Accord (rocuroniumbromide) is een niet-depolariserende neuromusculaire blokker met een korte inwerktijd. Het heeft alle farmacologische eigenschappen die kenmerkend zijn voor deze klasse van 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 effecten

De ED_{90} (de dosis die nodig is om een onderdrukking te bewerkstelligen van 90% van de 'twitch response' van de duim bij prikkeling van de nervus ulnaris) is bij intraveneuze anesthesie 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 tijdsduur tussen het moment van toediening en het optreden van het herstel van de spierrespons tot 25% van de controlewaarde) bij een dosering van $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ 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 $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ rocuroniumbromide is 14 minuten. Bij een lagere dosis van

0,3 - 0,45 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide (1 - 1,5 x ED₉₀) is de inwerkingstijd later en de werkingsduur korter. Bij een hogere dosis van 2 mg.kg⁻¹ is de werkingsduur 110 minuten.

Intubatie tijdens standaardanesthesie

Binnen 60 seconden na intraveneuze toediening van een dosis van 0,6 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide (2 x ED₉₀ bij intraveneuze anesthesie) kunnen adequate intubatiecondities worden bereikt bij bijna alle patiënten, waarbij in 80% van de gevallen de intubatiecondities als uitmuntend worden beoordeeld. Binnen 2 minuten na toediening van deze dosis wordt een algemene spierparalyse bereikt die geschikt is voor elk type ingreep. Na toediening van 0,45 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide worden na 90 seconden aanvaardbare intubatiecondities bereikt.

Snelle inductie

Tijdens snelle inductie van anesthesie met propofol of fentanyl/thiopental worden binnen 60 seconden aanvaardbare intubatiecondities bereikt bij respectievelijk 93% en 96% van de patiënten na toediening van een dosis van 1 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide.

In deze groepen worden in 70% van de gevallen de intubatiecondities als uitmuntend beoordeeld. De klinische werkingsduur van deze dosis is circa 1 uur, waarna de neuromusculaire blokkade veilig kan worden opgeheven. Na toediening van een dosis van 0,6 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide worden binnen 60 seconden aanvaardbare intubatiecondities bereikt bij 81% en 75% van de patiënten die snelle inductie van anesthesie ondergaan met respectievelijk propofol en fentanyl/thiopental.

Pediatrische patiënten

De gemiddelde inwerkingstijd bij zuigelingen, dreumesen en kinderen bij een intubatedosis van 0,6 mg.kg⁻¹ is iets korter dan bij volwassenen. Uit een vergelijking tussen de pediatrie leeftijdsgroepen bleek dat de gemiddelde inwerkingstijd bij neonaten en adolescenten (1 minuut) iets langer is dan bij zuigelingen, dreumesen en kinderen (respectievelijk 0,4; 0,6 en 0,8 minuten). De werkingsduur en de tijd tot herstel zijn gewoonlijk korter bij kinderen dan bij zuigelingen en volwassenen. Een vergelijking tussen de pediatrie leeftijdsgroepen liet zien dat de gemiddelde tijd tot terugkeer van T3 langer was bij neonaten en zuigelingen (respectievelijk 56,7 en 60,7 minuten) dan bij dreumesen, 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 (onderhouds)anesthesie met sevofluraan/distikstofmonoxide en isofluraan/distikstofmonoxide (pediatrie patiënten)

	Tijd tot maximale blokkade** (min.)	Tijd tot terugkeer van T3 ** (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)
Dreumesen (3 maanden - 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 rocuroniumbromide toegediend binnen 5 seconden

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

Geriatrische patiënten en patiënten met lever- en/of galwegziekte en/of verminderde nierfunctie

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

Intensive care

Na langdurige 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 de infusie. Na continue infusie gedurende 20 uur of langer is de mediane tijd (spreiding) tussen de terugkeer van T2 op TOF-stimulatie en het herstel van de TOF-ratio tot 0,7 ongeveer 1,5 (1 – 5) uur bij patiënten zonder falen van meerdere organen en 4 (1 – 25) uur bij patiënten met falen van meerdere organen.

Cardiovasculaire chirurgie

Bij patiënten die cardiovasculaire chirurgie ondergaan, zijn de meest voorkomende cardiovasculaire veranderingen tijdens het optreden van de maximale blokkade bij doses van 0,6-0,9 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide een geringe en klinisch niet significante stijging van de hartfrequentie tot 9% en een stijging van de gemiddelde arteriële bloeddruk tot 16%, ten opzichte van de controlewaarden.

Antagonisme van de spierverslappende werking

De werking van rocuroniumbromide kan worden geantagoneerd door hetzij sugammadex, hetzij acetylcholinesteraseremmers (neostigmine, pyridostigmine of edrofonium).

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 tekenen van klinisch herstel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening van een enkele bolusdosis rocuroniumbromide verloopt de plasmaconcentratie in de tijd in drie exponentiële fasen. Bij volwassenen is de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd (95%-betrouwbaarheidsinterval) 73 (66 – 80) minuten, is het (schijnbare) distributievolume in steady state-omstandigheden 203 (193 – 214) ml.kg⁻¹ en is de plasmaklaring 3,7 (3,5 - 3,9) ml.kg⁻¹.min⁻¹.

Rocuroniumbromide wordt uitgescheiden via urine en gal. De 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. Circa 50% wordt teruggevonden als onveranderd rocuronium.

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 populatieanalyse van de gepoolde farmacokinetische datasets van twee klinische onderzoeken 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.u⁻¹.kg⁻¹). Het distributievolume (l.kg⁻¹) en de eliminatiehalfwaardetijd (uur) nemen af met de leeftijd (jaar). De farmacokinetische parameters van de typische pediatrische patiënt worden hieronder per leeftijdsgroep samengevat:

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

PK-parameters	Leeftijd patiënten				
	A terme neonaten (0 - 27 dagen)	Zuigelingen (28 dagen - 2 maanden)	Dreumesen (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)
Distributievolume (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 onderzoeken was de plasmaklaring bij geriatrische patiënten en bij patiënten met nierfalen lager, maar in de meeste onderzoeken zonder de grens van statistische significantie te bereiken. Bij patiënten met leverfalen was de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd 30 minuten langer en was de gemiddelde plasmaklaring $1 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ lager (zie rubriek 4.2).

Intensive care

Na continue infusie gedurende een periode van 20 uur of meer ter vergemakkelijking van mechanische beademing was de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd langer en was het (schijnbare) distributievolume onder steady state-omstandigheden groter. In klinische onderzoeken is een grote variabiliteit tussen patiënten gebleken, afhankelijk van de aard en mate van falen van een of meerdere organen en de toestand van de patiënt. Bij patiënten met falen van meerdere organen is de gemiddelde ($\pm$ SD) eliminatiehalfwaardetijd $21,5 (\pm 3,3)$ uur, is het (schijnbare) distributievolume in steady state-omstandigheden $1,5 (\pm 0,8) \text{ l.kg}^{-1}$ en is de plasmaklaring $2,1 (\pm 0,8) \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.

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 dat de doorgaans uiterst complexe klinische situatie van de ic-patiënt goed nabootst. Derhalve is de veiligheid van Rocuroniumbromide Accord bij gebruik ter vergemakkelijking van mechanische beademing op de intensive care hoofdzakelijk gebaseerd op resultaten van klinisch onderzoek.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Rocuroniumbromide is fysiek onverenigbaar met oplossingen van de volgende geneesmiddelen: amfotericine, amoxicilline, azathioprine, cefazoline, cloxacilline, dexamethason, diazepam, enoximon, erytromycine, famotidine, furosemide, hydrocortison-natriumsuccinaat, insuline, Intralipid, methohexital, methylprednisolon, prednisolon-natriumsuccinaat, thiopental, trimethoprim en vancomycine.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende spuit

2 jaar.

Na openen moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C).

Bewaring buiten de koelkast: Rocuroniumbromide-injectie kan ook gedurende maximaal 12 weken buiten de koelkast worden bewaard bij een temperatuur tot 30°C . Daarna moet het worden

weggegooid. Het product mag niet terug in de koelkast worden gezet nadat het erbuiten is bewaard. De bewaarperiode mag niet langer zijn dan de houdbaarheidstijd.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit van 5 ml van helder glas met naaldhoes, zuigerstop (stop van grijs broombutylrubber) en zuigerstang (polypropyleen). Op de cilinder van de spuit staan maatstreepjes van 0,1 ml.

Voorgevulde spuit van 10 ml van helder glas met naaldhoes, zuigerstop (stop van grijs broombutylrubber) en zuigerstang (polypropyleen). Op de cilinder van de spuit staan maatstreepjes van 0,2 ml.

Verpakkingsgrootte: één voorgevulde spuit

De voorgevulde spuit wordt geleverd zonder naald, verpakt in een plastic buitendoos (draaidoos).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De voorgevulde spuit is uitsluitend voor gebruik bij één patiënt.

Het product moet voor toediening visueel worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Alleen een heldere, kleurloze tot licht bruinachtig gele oplossing zonder vreemde zichtbare deeltjes mag worden gebruikt.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u zichtbare tekenen van bederf bemerkt.

De voorgevulde spuit is niet geschikt voor injectiespuitpompen. De voorgevulde spuit is een gebruiksklaar product en is niet geschikt voor verdunning in een infuuszak.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

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

RVG 128477

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juni 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST