

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rocuroniumbromide Aguettant 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.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

Heldere, kleurloze tot licht bruingeelachtige oplossing

pH-waarde 3,8-4,2

Osmolaliteit: 270-330 mOsm/kg

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Rocuroniumbromide Aguettant is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar, als adjuvans bij algehele anesthesie ter vergemakkelijking van trachea-intubatie tijdens routine-inductie en teneinde algemene spierverslapping te bereiken tijdens chirurgische ingrepen.

Bij volwassenen wordt Rocuroniumbromide Aguettant ook gebruikt ter vergemakkelijking van trachea-intubatie tijdens snelle inductie en als adjuvans bij intensive care ter vergemakkelijking van trachea-intubatie en mechanische beademing, voor kortdurend gebruik.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Net als andere neuromusculair blokkerende middelen mag Rocuroniumbromide Aguettant uitsluitend worden toegediend door of onder toezicht van een ervaren arts die bekend is met de werking en het gebruik van deze middelen.

Net als bij andere neuromusculair blokkerende middelen dient de dosering van Rocuroniumbromide Aguettant voor elke patiënt afzonderlijk te worden bepaald. De gebruikte methode voor anesthesie en de verwachte duur van de ingreep, de sedatiemethode en de verwachte duur van mechanische beademing, de mogelijke interactie met andere, gelijktijdig toegediende geneesmiddelen en de toestand van de patiënt dienen in aanmerking te worden genomen bij het bepalen van de dosis.

Het gebruik van een geschikte neuromusculaire monitortechniek wordt aanbevolen om het neuromusculair blok en het herstel van de spierfunctie vast te stellen.

Inhalatie-anesthetica versterken de neuromusculair blokkerende werking van Rocuroniumbromide Aguettant. Deze versterking wordt pas klinisch relevant in de loop van de anesthesie wanneer de inhalatie-anesthetica de voor interactie benodigde weefselconcentraties hebben bereikt. Bij ingrepen onder inhalatie-anesthesie die langer duren dan 1 uur, dienen daarom lagere onderhoudsdoses Rocuroniumbromide Aguettant te worden toegediend met langere tussenpozen (zie rubriek 4.5).

Bij volwassenen kunnen de volgende doseringsaanbevelingen dienen als algemene richtlijn voor trachea-intubatie en voor spierverslapping bij kort- tot langdurende chirurgische ingrepen en voor kortdurend gebruik op de intensive care.

## **Chirurgische ingrepen**

### Trachea-intubatie

- *Volwassenen*

De standaardintubatedosis tijdens routine-inductie is 0,6 mg/kg rocuroniumbromide, waarna binnen 60 seconden adequate intubatiecondities worden bereikt bij bijna alle patiënten. Ter vergemakkelijking van trachea-intubatie gedurende snelle inductie van anesthesie wordt 1 mg/kg rocuroniumbromide aanbevolen, waarna eveneens binnen 60 seconden adequate intubatiecondities worden bereikt bij bijna alle patiënten. Wanneer een dosering van 0,6 mg/kg rocuroniumbromide wordt toegepast voor snelle inductie van anesthesie, dan is het raadzaam om pas 90 seconden na toediening van rocuroniumbromide de patiënt te intuberen.

- *Pediatische patiënten*

Voor kinderen ( $\geq 2$  jaar) met een gewicht hoger dan 10 kg is de aanbevolen intubatedosis tijdens routine-anesthesie gelijk aan die voor volwassenen.

Rocuroniumbromide Aguettant mag niet worden gegeven aan kinderen jonger dan 2 jaar, omdat met de maatverdeling van de voorgevulde spuit geen precieze toediening van het middel mogelijk is bij deze groep kinderen (zie rubriek 6.6). Er zijn echter andere vormen van rocuronium verkrijgbaar.

De ervaring met Rocuroniumbromide tijdens snelle inductie bij pediatische patiënten is beperkt. Derhalve wordt Rocuroniumbromide niet aanbevolen ter vergemakkelijking van trachea-intubatieomstandigheden tijdens snelle inductie bij pediatische patiënten.

- *Geriatrische patiënten en patiënten met een lever- en/of galwegaandoening en/of renaal falen*

De standaardintubatedosis voor geriatrische patiënten en patiënten met een lever- en/of galwegaandoening en/of renaal falen tijdens routine-inductie van anesthesie is 0,6 mg/kg rocuroniumbromide. Bij patiënten bij wie een langere werkingsduur wordt verwacht, dient een dosering van 0,6 mg/kg Rocuroniumbromide te worden overwogen voor een snelle inductie van anesthesie. Wanneer een dosering van 0,6 mg/kg Rocuroniumbromide wordt toegepast voor snelle inductie van anesthesie, dan is het raadzaam om pas 90 seconden na toediening van Rocuroniumbromide de patiënt te intuberen.

### Zwangerschap en keizersnede

Zwangerschap: Aangezien magnesiumzouten een neuromusculair blok versterken, kan na toediening van neuromusculair blokkerende middelen de opheffing van het neuromusculair blok trager verlopen of onvoldoende zijn bij patiënten die wegens zwangerschapstoxicose worden behandeld met magnesiumzouten. Derhalve dient bij deze patiënten de dosering van Rocuroniumbromide te worden verlaagd en te worden getitreerd op geleide van de verkregen 'twitch response'.

Keizersnede: Doseringen van 0,6 mg/kg Rocuroniumbromide hebben geen invloed op de Apgar-score, foetale spierspanning of cardiorespiratoire aanpassing. In bloedmonsters uit de navelstreng is aangetoond dat slechts beperkte hoeveelheden Rocuroniumbromide de placenta passeren. Dit leidt niet tot klinische bijwerkingen bij de neonat (zie rubriek 6.6).

Doseringen van 1 mg/kg 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 rocuroniumbromide gekregen zonder dat er cardiovasculaire bijwerkingen werden

gezien. 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 rocuroniumbromide; bij langdurige inhalatie-anesthesie dient deze te worden verlaagd tot 0,075-0,1 mg/kg 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.

- *Pediatische patiënten*

Voor kinderen ( $\geq 12$  jaar) met een gewicht hoger dan 35 kg zijn de aanbevolen intubatiedosis tijdens standaardanesthesie en de onderhoudsdosering gelijk aan die voor volwassenen.

De onderhoudsdosering is niet geschikt voor kinderen jonger dan 12 jaar, omdat met de maatverdeling van de gevulde spuit geen precieze toediening van het middel mogelijk is bij deze groep kinderen. Er zijn evenwel andere vormen van rocuronium verkrijgbaar voor onderhoudsdosering bij deze groep.

- *Geriatrische patiënten en patiënten met een lever- en/of galwegaandoening en/of renaal falen*

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

### Patiënten met overgewicht en 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**

### Trachea-intubatie

Voor trachea-intubatie gelden dezelfde doseringsaanbevelingen als voor chirurgische ingrepen.

### Bijzondere patiëntengroepen

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

### Wijze van toediening

Rocuroniumbromide Aguettant wordt intraveneus toegediend als bolusinjectie (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 hulpstof(fen).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Aangezien Rocuroniumbromide verlamming van de ademhalingspijpen 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 moeilijkheden bij intubatie verwacht kunnen worden, in het bijzonder bij een snelle inductie van anesthesie. In geval van moeilijkheden bij intubatie die resulteren in een klinische noodzaak tot onmiddellijke opheffing van een door rocuroniumbromide geïnduceerd neuromusculair blok, dient het gebruik van sugammadex te worden overwogen.

## **Restcurarisatie**

Zoals ook geldt voor andere neuromusculair blokkerende middelen, 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 het neuromusculair blok. Geriatrische patiënten (65 jaar of ouder) kunnen een verhoogd risico hebben op een restneuromusculair blok. 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 neuromusculair blokkerende middelen 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 neuromusculair blokkerende middelen is uiterste voorzichtigheid geboden, aangezien allergische kruisovergevoeligheid tussen neuromusculair blokkerende middelen is gemeld. Aangezien bekend is dat neuromusculair blokkerende middelen 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 studies is slechts een geringe toename van de gemiddelde histamineplasmaspiegels geconstateerd na snelle toediening van een bolusdosis van 0,3-0,9 mg/kg rocuroniumbromide.

### **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 het neuromusculair blok dat teweeg is gebracht door suxamethonium (zie rubriek 4.5).

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 galwegaandoeningen en renaal falen

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 galwegaandoening en/of renaal falen. Bij deze groepen patiënten is verlenging van de werkingsduur waargenomen bij doses van 0,6 mg/kg 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 neuromusculair blokkerende middelen 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 neuromusculair blokkerende middelen in deze gevallen behoorlijk 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 de dosis 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 neuromusculair blokkerende middelen 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 disbalans van elektrolyten, veranderde pH van het bloed of dehydratie moeten derhalve, waar mogelijk, worden verholpen voordat rocuroniumbromide wordt toegediend.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per gevulde spuit, 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 sterkte en/of werkingsduur van niet-depolariserende neuromusculair blokkerende middelen beïnvloeden.

#### Verhoogd effect

- Gehalogeneerde vluchtige anesthetica versterken het neuromusculair blok van rocuroniumbromide. Het effect wordt pas duidelijk bij onderhoudsdosering (zie rubriek 4.2). Opheffing van het blok 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  $\beta$ -receptorblokkerende stoffen.
- Recurarisatie is gemeld na postoperatieve toediening van aminoglycoside-, lincosamide-, polypeptide- en acylamino-penicilline-antibiotica, kinidine, kinine en magnesiumzouten (zie rubriek 4.4).

#### Verlaagd effect

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

#### Variabel effect

- Toediening van andere niet-depolariserende neuromusculair blokkerende stoffen in combinatie met rocuroniumbromide kan resulteren in een versterking of vermindering van het

neuromusculair blok, afhankelijk van de volgorde van toediening en het gebruikte neuromusculair blokkerende middel.

- Suxamethonium toegediend na rocuroniumbromide kan een versterking of een vermindering van het neuromusculair blokkerend effect veroorzaken.

#### Effect van rocuroniumbromide op andere geneesmiddelen

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

#### Pediatrische patiënten

Er is geen officieel 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 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 vergemakkelijkte intubatie. Van rocuroniumbromide toegediend in doses van 0,6 mg/kg is aangetoond dat het veilig is bij vrouwen die bevallen met behulp van een keizersnede. Rocuroniumbromide is niet van invloed op de Apgar-score, foetale spierspanning of cardiorespiratoire aanpassing. Uit bloedmonsters afkomstig uit de navelstreng blijkt dat slechts beperkte hoeveelheden rocuroniumbromide de placenta passeren. Dit leidt ertoe dat er geen klinische bijwerkingen worden gezien bij de neonat.

*Opmerking 1: doses van 1,0 mg/kg 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 mg/kg aanbevolen.*

*Opmerking 2: de opheffing van een neuromusculair blok dat is geïnduceerd door neuromusculair blokkerende middelen, kan worden belemmerd of kan ontoereikend zijn bij patiënten die wegens zwangerschapstoxicose magnesiumzouten krijgen. Dit komt doordat magnesiumzouten een neuromusculair blok 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.

Rocuroniumbromide mag uitsluitend worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven, indien de behandelend arts beslist dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Aanbevolen wordt om geen borstvoeding te geven gedurende vijf eliminatiehalfwaardetijden van rocuronium; dat is 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 verlengd neuromusculair blok. 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.

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	Voorkeursterm MedDRA <sup>1</sup>		
	Soms/zelden <sup>2</sup> (<1/100, ≥1/10.000)	Zeer zelden <sup>2</sup> (<1/10.000)	Niet bekend <sup>2</sup> (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid Anafylactische reactie Anafylactoïde reactie Anafylactische shock Anafylactoïde shock	
Zenuwstelselaandoeningen		Slappe paralyse	
Hartaandoeningen	Tachycardie		Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Circulatoire collaps en shock Overmatig blozen	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Bronchospasme	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Angio-oedeem Urticaria Rash Erythemateuze rash	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierzwakte	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Geneesmiddel ineffectief Geneesmiddeleffect / therapeutische respons verlaagd Geneesmiddeleffect / therapeutische respons verhoogd Pijn op de injectieplaats Reactie op de injectieplaats	Gezichtsoedeem	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Verlengd neuromusculair blok Trage ontwaking uit narcose	Luchtwegcomplicatie van anesthesie	

<sup>1</sup> Frequenties zijn geschat op basis van meldingen tijdens toezicht na het in de handel brengen en gegevens uit de algemene literatuur.

<sup>2</sup> 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.

### Klasse-effecten

#### *Anafylactische reacties*

Hoewel ze maar zeer zelden voorkomen, zijn ernstige anafylactische reacties op neuromusculair blokkerende middelen, 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). Dergelijke reacties hadden in sommige gevallen een fatale afloop. Vanwege de mogelijke ernst van deze reacties dient men er altijd rekening mee te houden en de nodige voorzorgsmaatregelen te nemen (zie ook rubriek 4.4).

#### *Histamineafgifte en histaminoïde reacties*

Aangezien bekend is dat neuromusculair blokkerende middelen het vrijkomen van histamine kunnen veroorzaken, zowel lokaal op de plaats van de injectie als systemisch, dient men bij de toediening van deze geneesmiddelen steeds bedacht te zijn op het optreden van jeuk en erytheem op de injectieplaats en/of van systemische histaminoïde (anafylactoïde) reacties (zie ook hierboven onder 'Anafylactische reacties').

In klinische studies is slechts een geringe toename van de gemiddelde histamineplasmaspiegels geconstateerd na snelle toediening van een bolusdosis van 0,3-0,9 mg/kg rocuroniumbromide.

#### *Verlengd neuromusculair blok*

De meest frequente ongewenste reactie op neuromusculair blokkerende middelen als klasse bestaat uit een langer dan noodzakelijke verlenging van de farmacologische werking. Dit kan variëren van skeletspierzwakte tot diepe en verlengde skeletspierparalyse resulterend in respiratoire insufficiëntie of apneu.

#### *Lokale injectieplaatsreacties*

Pijn bij injectie is gemeld tijdens snelle inductie van anesthesie, voornamelijk wanneer de patiënt nog niet helemaal het bewustzijn heeft verloren en in het bijzonder wanneer propofol wordt gebruikt als inductiemiddel. In klinische studies is pijn bij injectie waargenomen bij 16% van de patiënten die 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 studies 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:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

## **4.9 Overdosering**

In geval van overdosering en verlengd neuromusculair blok moet de patiënt beademing en sedatie blijven krijgen. In deze situatie zijn er twee mogelijkheden voor het opheffen van het neuromusculair blok: (1) Bij volwassenen kan sugammadex worden gebruikt voor het opheffen van een intense



(volledige) en diepe blokkade. De toe te dienen dosis sugammadex hangt af van de intensiteit van het neuromusculair blok.

(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  $750 \times ED_{90}$  (135 mg/kg rocuroniumbromide).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: spierrelaxantia, perifeer werkende middelen, overige quaternaire ammoniumverbindingen, ATC-code: M03A C09

#### Werkingsmechanisme

Rocuroniumbromide Aguettant (rocuroniumbromide) is een niet-depolariserend neuromusculair blokkerend middel met een korte inwerktijd. Het heeft alle farmacologische eigenschappen die kenmerkend zijn voor deze klasse van geneesmiddelen (curariform). Het blokkeert competitief de cholinergische nicotinereceptoren ter hoogte van de motorische eindplaat. Deze werking wordt geantagoniseerd door acetylcholinesteraseremmers zoals neostigmine, edrofonium en pyridostigmine.

#### Farmacodynamische eigenschappen

De  $ED_{90}$  (de dosis die nodig is om een onderdrukking te bewerkstelligen van 90% van de 'twitch response' van de duim bij prikkeling van de nervus ulnaris) is bij intraveneuze anesthesie ongeveer 0,3 mg/kg rocuroniumbromide. De  $ED_{95}$  bij neonaten en zuigelingen is lager dan bij volwassenen en kinderen (respectievelijk 0,25, 0,35 en 0,40 mg/kg).

De klinische werkingsduur (de tijdsduur tussen het moment van toediening en het optreden van het herstel van de spierrespons tot 25% van de controlewaarde) bij een dosering van 0,6 mg/kg rocuroniumbromide is 30-40 minuten. De totale werkingsduur (de tijdsduur tot spontaan herstel van de spierrespons tot 90% van de controlewaarde) is 50 minuten.

De gemiddelde tijd tot spontaan herstel van de spierrespons van 25% tot 75% van de controlewaarde na een bolusdosis van 0,6 mg/kg rocuroniumbromide is 14 minuten. Bij een lagere dosis van 0,3-0,45 mg/kg rocuroniumbromide ( $1-1,5 \times ED_{90}$ ) is de inwerkingstijd later en de werkingsduur korter. Bij een hogere dosis van 2 mg/kg is de werkingsduur 110 minuten.

#### Intubatie tijdens routine-anesthesie

Binnen 60 seconden na intraveneuze toediening van een dosis van 0,6 mg/kg rocuroniumbromide ( $2 \times ED_{90}$  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 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 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 het neuromusculair blok veilig kan worden opgeheven. Na toediening van een dosis van 0,6 mg/kg 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 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 T<sub>3</sub> 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) aanvangstijd 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 T <sub>3</sub> ** (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 (3-23 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

\*\* Gerekend vanaf het einde van de toediening van de intubatedosis rocuroniumbromide

#### Geriatrische patiënten en patiënten met lever- en/of galwegaandoeningen en/of verminderde nierfunctie

De werkingsduur van onderhoudsdoses van 0,15 mg/kg rocuroniumbromide kan enigszins langer zijn bij enfluraan- en isofluraananesthesie bij geriatrische patiënten en bij patiënten met lever- of nieraandoeningen (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 het neuromusculair blok aan het einde van de infusie. Na continue infusie gedurende 20 uur of langer is de mediane tijd (range) tussen de terugkeer van T<sub>2</sub> 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 rocuroniumbromide een geringe, klinisch niet significante toename van de hartfrequentie tot 9% en een toename van de gemiddelde arteriële bloeddruk tot 16%, ten opzichte van de controlewaarden.

#### Antagonisatie van de spierverslappende werking

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

Sugammadex kan worden gegeven voor standaardopheffing (bij 1-2 posttetanische tellingen (PTC) tot terugkeer van T<sub>2</sub>) of voor onmiddellijke opheffing (3 minuten na toediening van rocuroniumbromide). Acetylcholinesteraseremmers kunnen worden toegediend bij terugkeer van T<sub>2</sub> of de eerste tekenen van klinisch herstel.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening van een enkele bolusdosis van 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 (schijnbaar) distributievolume in steady state-omstandigheden 203 (193-214) ml/kg en is de plasmaklaring 3,7 (3,5-3,9) ml/kg per min.

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.

### Pediatrie patiënten

De farmacokinetiek van rocuroniumbromide bij pediatrie 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 per kg). Het distributievolume (l/kg) en de eliminatiehalfwaardetijd (uur) nemen af met de leeftijd (jaar). De farmacokinetische parameters van de karakteristieke pediatrie patiënt worden hieronder per leeftijdsgroep samengevat:

### **Geschatte farmacokinetische (PK) parameters (gemiddeld [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 - 2 maanden)	Dreumesen (3-23 maanden)	Kinderen (2-11 jaar)	Adolescenten (12-17 jaar)
Cl (l/kg per uur)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Distributievolume (l/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
t <sub>1/2</sub> 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 een lever- en/of galwegaandoening en/of renaal falen

In gecontroleerde studies was de plasmaklaring bij geriatrische patiënten en bij patiënten met renaal falen lager, in de meeste studies echter 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 ml/kg per min. 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 (schijnbaar) distributievolume in steady state-omstandigheden groter. In klinisch onderzoek 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 (± SD) eliminatiehalfwaardetijd 21,5 (± 3,3) uur, is het (schijnbaar) distributievolume in steady state-omstandigheden 1,5 (± 0,8) l/kg en is de plasmaklaring 2,1 (± 0,8) ml/kg per min.

### **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 Aguetant 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**

Natriumacetaat trihydraat (E 262),  
Natriumchloride,  
Azijnzuur, ijsazijn (voor pH-aanpassing) (E 260),  
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, hydrocortisonnatriumsuccinaat, insuline, methohexital, methylprednisolon, prednisolonnatriumsuccinaat, thiopental, trimethoprim en vancomycine.

Rocuroniumbromide is ook onverenigbaar met intralipid.

### **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden.

Na openen dient het geneesmiddel onmiddellijk te worden gebruikt.

Dit geneesmiddel mag bij een temperatuur van maximaal 30 °C gedurende maximaal 12 weken worden bewaard. Als het geneesmiddel eenmaal uit de gekoelde opslag gehaald is, dient het in ieder geval na 12 weken te worden weggegooid.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.  
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (polypropyleen), met zuigerstopper (chlorobutyl), zonder naald, met een zelfklevend, transparant etiket (van 0 tot 5 ml, met onderverdelingen van 0,2 ml). Een dop aan het uiteinde (polypropyleen) beschermt de tip van de spuit.  
De voorgevulde spuit is afzonderlijk verpakt in een transparante blisterverpakking.  
Verkrijgbaar in kartonnen dozen met 10 voorgevulde spuiten.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

**Instructies voor gebruik:**

### ***Bereid de spuit zorgvuldig als volgt voor***

De voorgevulde spuit is bestemd voor gebruik door één patiënt. De spuit weggooiën na gebruik. Niet opnieuw gebruiken.

De inhoud van een ongeopende en onbeschadigde blisterverpakking is steriel. De blisterverpakking mag pas worden geopend wanneer de spuit klaar voor gebruik is.

Voorafgaand aan de toediening moet het product visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Alleen een heldere, kleurloze tot licht bruingeelachtige oplossing die vrij is van deeltjes of bezinksels, mag worden gebruikt.

Het product mag niet worden gebruikt indien de manipulatieveilige verzegeling op de spuit verbroken is.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er zichtbare tekenen van bederf zijn.

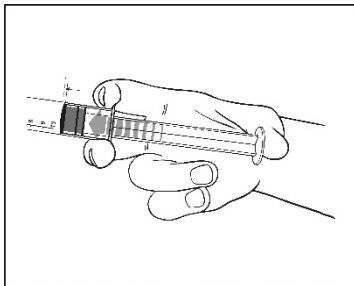
De buitenzijde van de spuit is steriel totdat de blisterverpakking wordt geopend. De blisterverpakking mag pas worden geopend wanneer het middel wordt gebruikt.

Bij hantering met toepassing van een aseptische techniek mag dit geneesmiddel op een steriel veld worden geplaatst nadat het uit de blisterverpakking genomen is.

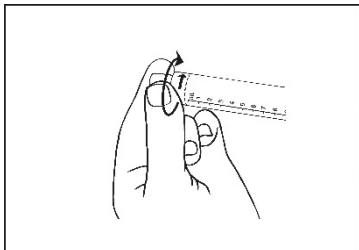
De toe te dienen hoeveelheid dient te worden berekend betreffende de passende dosering.

De voorgevulde spuit is niet geschikt voor precieze toediening van het middel aan kinderen jonger dan 2 jaar (zie rubriek 4.2).

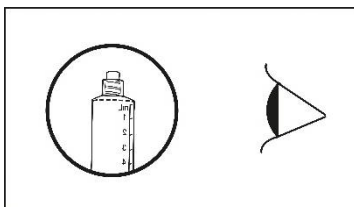
1) Neem de steriele voorgevulde spuit uit de blisterverpakking.



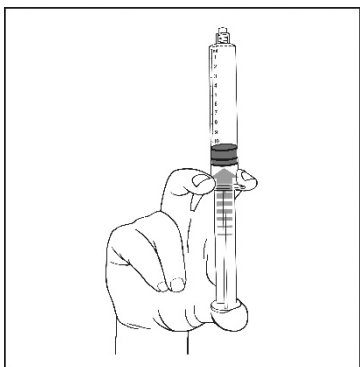
2) Druk op de zuiger om de stopper te bevrijden. Door het sterilisatieproces kan de stopper aan de cilinder van de spuit zijn gaan kleven.



3) Draai de dop aan het uiteinde eraf om de verzegeling te verbreken. Raak de blootgestelde luer-aansluiting niet aan teneinde verontreiniging te voorkomen.



4) Controleer of het uiteinde van de spuitverzegeling volledig verwijderd is. Als dit niet het geval is, plaatst u de dop terug en draait u opnieuw.



5) Verwijder de lucht door voorzichtig op de zuiger te drukken.

6) Sluit de spuit aan op de vasculaire toegangspoort of de naald. Gebruik een luer-/luerlock-systeem. Druk de zuiger langzaam in om de vereiste hoeveelheid te injecteren. Dien het middel toe via de passende toedieningsweg.

De voorgevulde spuit is niet geschikt voor spuitpompaandrijvingen. De voorgevulde spuit is een toedieningsgereed product. Het is niet geschikt voor verdunning in een infuuszak.

Een spuit die beschadigd is of die is gehanteerd zonder te voldoen aan de voorwaarden voor steriliteit, mag niet worden gebruikt.

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

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

Laboratoire AGUETTANT  
1, rue Alexander Fleming  
69007 Lyon  
Frankrijk

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

RVG 129706

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 januari 2024

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 3 april 2024.