

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rocuroniumbromide Kalceks 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 10 mg rocuroniumbromide.

Elke injectieflacon met 5 ml oplossing bevat 50 mg rocuroniumbromide.

Hulpstof met bekend effect: 1 ml bevat 1,64 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.

Heldere, kleurloze of lichtgele oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

pH van oplossing is 3,8-4,2.

Osmolaliteit is ongeveer 280 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rocuroniumbromide is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen en pediatrie patiënten (van voldragen neonaten tot en met adolescenten, d.w.z. van 0 tot < 18 jaar) als adjuvans bij algehele anesthesie ter vergemakkelijking van tracheale intubatie tijdens routine-inductie en voor het verkrijgen van relaxatie van de skeletspieren tijdens chirurgische ingrepen. Bij volwassenen is rocuroniumbromide tevens geïndiceerd ter vergemakkelijking van de tracheale intubatie tijdens spoedinductie, en als adjuvans op de intensivereafdeling ter vergemakkelijking van intubatie en kunstmatige beademing.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Net als andere neuromusculair blokkerende stoffen dient rocuroniumbromide alleen toegediend te worden door, of onder toezicht van, ervaren ziekenhuispersoneel die vertrouwd zijn met de werking en het gebruik van deze geneesmiddelen.

Zoals bij alle neuromusculair blokkerende stoffen dient de dosering van rocuroniumbromide voor elke patiënt individueel te worden bepaald. Bij het bepalen van de dosis moet rekening worden gehouden met de narcosemethode en de verwachte duur van de chirurgische ingreep, de wijze van sederen en de verwachte beademingsduur, de mogelijke interactie met andere geneesmiddelen die gelijktijdig worden toegediend en de toestand van de patiënt.

Het gebruik van een geschikte techniek voor neuromusculaire monitoring wordt aanbevolen om de neuromusculaire blokkade en het herstel van de spierfunctie te beoordelen.

Inhalatieanesthetica versterken de neuromusculair blokkerende werking van rocuroniumbromide. Deze versterking wordt echter klinisch relevant tijdens het verloop van de anesthesie, wanneer de inhalatieanesthetica een bepaalde weefselconcentratie hebben bereikt. Daarom dienen bij ingrepen onder inhalatieanesthesie die lang duren (langer dan 1 uur), lagere onderhoudsdoses rocuroniumbromide met minder frequente intervallen te worden toegediend of moet de infusiesnelheid

worden verlaagd (zie rubriek 4.5).

Bij volwassen patiënten kan het volgende doseringsschema dienen als algemene richtlijn voor tracheale intubatie en voor spierrelaxatie bij kort- tot langdurende chirurgische ingrepen en voor gebruik op de intensivereafdeling.

Chirurgische ingrepen

Tracheale intubatie

De standaard intubatedosis tijdens routine-inductie van anesthesie is 0,6 mg/kg rocuroniumbromide, waarna binnen 60 seconden adequate intubatiecondities worden bereikt in vrijwel alle patiënten. Ter vergemakkelijking van tracheale intubatie gedurende spoedinductie van de anesthesie wordt een dosis van 1,0 mg/kg rocuroniumbromide aanbevolen, waarna binnen 60 seconden adequate intubatiecondities worden bereikt in vrijwel alle patiënten. Indien een dosering van 0,6 mg/kg rocuroniumbromide wordt toegepast voor spoedinductie van anesthesie, wordt geadviseerd om pas 90 seconden na toediening van rocuroniumbromide de patiënt te intuberen.

Voor gebruik van rocuroniumbromide tijdens spoedinductie van anesthesie bij patiënten die een keizersnede ondergaan, zie rubriek 4.6.

Hogere doseringen

Mocht er reden zijn voor de keuze van een hogere dosering bij individuele patiënten: uit klinische onderzoeken blijkt niet dat het gebruik van initiële doseringen tot 2 mg/kg rocuroniumbromide in verband wordt gebracht met een toename, in frequentie of ernst, van cardiovasculaire bijwerkingen. Het gebruik van deze hoge doseringen rocuroniumbromide vertraagt de aanvang en verlengt de duur van de werking (zie rubriek 5.1).

Onderhoudsdosering

De aanbevolen onderhoudsdosering is 0,15 mg/kg rocuroniumbromide; bij langdurige inhalatieanesthesie dient deze te worden verlaagd tot 0,075-0,1 mg/kg rocuroniumbromide. De onderhoudsdoses kunnen het best worden toegediend wanneer de spierrespons zich tot 25% van de controlewaarde heeft hersteld of wanneer 2 tot 3 responsen op train-of-four stimulatie aanwezig zijn.

Continue infusie

Bij toediening van rocuroniumbromide door middel van continue infusie wordt aanbevolen te beginnen met een initiële bolusdosis van 0,6 mg/kg rocuroniumbromide. Wanneer de neuromusculaire blokkade zich begint te herstellen kan toediening door middel van continue infusie worden gestart. De infusiesnelheid dient zodanig te worden ingesteld, dat de spierrespons 10% van de controlewaarde blijft of dat 1 tot 2 responsen op train-of-four-stimulatie (TOF-stimulatie) aanwezig blijven. Bij volwassenen onder intraveneuze anesthesie varieert de vereiste infusiesnelheid om de neuromusculaire blokkade op dit niveau te handhaven van 0,3-0,6 mg/kg/u (300-600 microgram/kg/u) en onder inhalatieanesthesie varieert de infusiesnelheid van 0,3-0,4 mg/kg/u. Voortdurende monitoring van de neuromusculaire blokkade is essentieel, aangezien de vereiste infusiesnelheid van patiënt tot patiënt verschilt en afhankelijk is van de toegepaste anesthesiemethode.

Pediatrische patiënten

Voor neonaten (0-27 dagen), zuigelingen (28 dagen-2 maanden), peuters (3-23 maanden), kinderen (2-11 jaar) en adolescenten (12-17 jaar) is zowel de aanbevolen intubatedosis tijdens routine-inductie van anesthesie als de onderhoudsdosis gelijk aan die voor volwassenen.

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

Voor continue infusie bij pediatrische patiënten zijn de infusiesnelheden, met uitzondering van kinderen (2-11 jaar), hetzelfde als die voor volwassenen. Voor kinderen van 2-11 jaar kan een hogere infusiesnelheid nodig zijn.

Daarom wordt voor kinderen (2-11 jaar) dezelfde initiële infusiesnelheid als voor volwassenen

aanbevolen en deze dient dan aangepast te worden om een spierrespons van 10% van de controlewaarde te houden of om 1 tot 2 responsen op train-of-four stimulatie te houden tijdens de ingreep.

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

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

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

Patiënten met overgewicht en obesitas

Bij gebruik bij patiënten met overgewicht en obesitas (gedefinieerd als patiënten met een lichaamsgewicht van 30% of meer boven het ideale lichaamsgewicht) dienen de doses te worden verlaagd en te worden berekend uitgaande van een ideaal lichaamsgewicht.

Ingrenen op de intensivereafdeling

Tracheale intubatie

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

Onderhoudsdosering

Het gebruik van een initiële dosis van 0,6 mg/kg rocuroniumbromide wordt aanbevolen, gevolgd door continue infusie zodra de spierrespons hersteld is tot 10% of wanneer er weer 1 tot 2 responsen op TOF-stimulatie aanwezig zijn. De dosering dient altijd te worden aangepast op basis van het effect bij de individuele patiënt. De aanbevolen initiële infusiesnelheid voor volwassen patiënten om 80-90% neuromusculaire blokkade (1 tot 2 responsen op TOF-stimulatie) te behouden is 0,3-0,6 mg/kg/u gedurende het eerste uur van toediening. Deze infusiesnelheid dient te worden verminderd gedurende de daaropvolgende 6 tot 12 uur, afhankelijk van de individuele respons. Hierna blijven de individuele doseringsbehoeften redelijk constant.

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

Speciale patiëntencategorieën

Rocuroniumbromide wordt niet aanbevolen voor het vergemakkelijken van kunstmatige beademing op de intensive care bij pediatrische en geriatrische patiënten, vanwege een gebrek aan gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aangezien rocuroniumbromide verlamming van de ademhalingsspieren veroorzaakt, moeten patiënten die dit middel krijgen toegediend, kunstmatig worden beademd totdat de spontane ademhaling voldoende is hersteld. Zoals geldt voor alle neuromusculair blokkerende stoffen, dient vooraf beoordeeld te worden of er moeilijkheden bij intubatie verwacht kunnen worden, in het bijzonder bij een spoedinductie van anesthesie.

Zoals bij andere neuromusculair blokkerende stoffen is residuale neuromusculaire blokkade gemeld voor rocuroniumbromide. Om complicaties als gevolg van residuale neuromusculaire blokkade te voorkomen, wordt aanbevolen om alleen te extuberen nadat de patiënt voldoende hersteld is van de neuromusculaire blokkade. Geriatrie patiënten (65 jaar of ouder) kunnen een verhoogd risico hebben op een residuele neuromusculaire blokkade. Andere factoren die mogelijk residuele neuromusculaire blokkade na extubatie kunnen veroorzaken in de postoperatieve fase (zoals geneesmiddeleninteracties of de conditie van de patiënt), dienen ook in overweging te worden genomen. Indien rocuroniumbromide niet wordt gebruikt als onderdeel van de klinische standaardprocedure, dient het gebruik van een blokkade opheffend middel (zoals sugammadex of acetylcholinesteraseremmer) overwogen te worden, vooral in die gevallen waarin de kans op het optreden van residuele neuromusculaire blokkade groter is.

Hoge percentages van kruisovergevoeligheid tussen neuromusculair blokkerende stoffen zijn gemeld. Daarom moet, waar mogelijk, vóór toediening van rocuroniumbromide, overgevoeligheid voor andere neuromusculair blokkerende stoffen worden uitgesloten. Rocuroniumbromide moet uitsluitend worden gebruikt wanneer het absoluut noodzakelijk is bij gevoelige patiënten. Patiënten die een overgevoeligheidsreactie krijgen onder algehele anesthesie, moeten daarna worden getest op overgevoeligheid voor andere neuromusculair blokkerende stoffen.

Rocuronium kan de hartslagfrequentie verhogen.

In het algemeen is verlengde paralyse en/of zwakte van de skeletspieren na langdurig gebruik van neuromusculair blokkerende stoffen op de intensivereafdeling gemeld. Om een mogelijke verlenging van neuromusculaire blokkade en/of overdosering te helpen voorkomen, wordt sterk aanbevolen om neuromusculaire transmissie te monitoren gedurende het gebruik van neuromusculair blokkerende stoffen. Daarnaast dienen patiënten adequate analgesie en sedatie te krijgen. Bovendien dient de dosering van de neuromusculair blokkerende stoffen aangepast te worden op grond van het effect in de individuele patiënt. Dit dient te worden gedaan door, of onder toezicht van, een ervaren arts, die vertrouwd is met de werking van neuromusculair blokkerende stoffen en met geschikte neuromusculaire monitortechnieken.

Myopathie is regelmatig gemeld na langdurige toediening van andere niet-depolariserende neuromusculair blokkerende stoffen op de IC-afdeling in combinatie met corticosteroidtherapie. Daarom dient voor patiënten die zowel neuromusculair blokkerende stoffen als corticosteroiden krijgen, de gebruiksperiode van de neuromusculair blokkerende stof zo veel mogelijk beperkt te blijven.

Als suxamethonium voor intubatie wordt gebruikt, dient de toediening van rocuroniumbromide te worden uitgesteld tot de patiënt klinisch is hersteld van de neuromusculaire blokkade die door suxamethonium werd geïnduceerd.

Aangezien rocuroniumbromide altijd samen met andere geneesmiddelen wordt gebruikt en het optreden van maligne hyperthermie tijdens de anesthesie mogelijk is, zelfs bij afwezigheid van factoren waarvan bekend is dat zij hyperthermie uitlokken, dienen artsen vóór het begin van de anesthesie bekend te zijn met de vroege symptomen, de bevestigende diagnose en de behandeling van maligne hyperthermie.

Dieronderzoek heeft aangetoond dat rocuroniumbromide geen uitlokkende factor is voor maligne hyperthermie.

Zeldzame gevallen van maligne hyperthermie met rocuroniumbromide zijn waargenomen bij postmarketing surveillance; een causaal verband is echter niet bewezen.

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

Lever- en/of galwegaandoeningen en nierfalen

Omdat rocuronium wordt uitgescheiden in urine en gal, dient het met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met klinisch significante lever- en/of galaandoeningen en/of nierfalen. In deze groepen patiënten is verlenging van de werkingsduur waargenomen bij doses van 0,6 mg/kg rocuroniumbromide.

Verlengde circulatietijd

Conditie die gepaard gaat met een verlengde circulatietijd, zoals cardiovasculaire ziekte, gevorderde leeftijd en oedeemvorming met als gevolg een toename van het distributievolume, kunnen bijdragen aan een vertraging in de aanvang van de werking. De werkingsduur kan ook langer zijn als gevolg van een verminderde plasmaklaring.

Neuromusculaire aandoening

Evenals andere neuromusculair blokkerende stoffen dient rocuroniumbromide met uiterste voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een neuromusculaire aandoening of na poliomyelitis, aangezien de respons op neuromusculair blokkerende stoffen in deze gevallen aanzienlijk anders kan zijn. De mate en de aard van deze wijzigingen kunnen sterk variëren. Bij patiënten met myasthenia gravis of met het myastheen (eaton-lambert) syndroom, kunnen lage doses rocuroniumbromide uitgesproken effecten hebben en moet de dosis rocuroniumbromide worden afgestemd op de respons.

Hypothermie

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

Obesitas

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

Brandwonden

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

Conditie die de effecten van rocuroniumbromide kunnen versterken

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

Ernstige verstoringen van het elektrolytengehalte, veranderingen in de pH van het bloed of dehydratie moeten daarom, waar mogelijk, worden gecorrigeerd.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van de volgende geneesmiddelen is aangetoond dat ze de intensiteit en/of de duur van de werking van niet-depolariserende neuromusculair blokkerende stoffen beïnvloeden.

Effect van andere geneesmiddelen op rocuroniumbromide

Versterkt effect:

- Gehalogeneerde vluchtige anesthetica versterken de neuromusculair blokkerende werking van rocuroniumbromide. Het effect wordt pas duidelijk bij onderhoudsdosering (zie rubriek 4.2). Omkering van de blokkade door anticholinesteraseremmers kan ook geïnhibeerd worden.
- Hoge doses van: thiopental, methohexital, ketamine, fentanyl, gammahydroxybutyraat, etomidate en propofol.
- Andere niet-depolariserende neuromusculair blokkerende stoffen.
- Na intubatie met suxamethonium (zie rubriek 4.4).
- Langdurig gelijktijdig gebruik van corticosteroiden en rocuroniumbromide op de IC-afdeling kan leiden tot verlengde duur van de neuromusculaire blokkade of myopathie (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Andere geneesmiddelen:

- antibiotica: aminoglycoside, lincosamide en polypeptide-antibiotica, acylamino-penicillineantibiotica, tetracyclinen, hoge doses metronidazol.
- diuretica, thiamine, MAO-remmers, kinidine en zijn isomeer kinine, protamine, adrenergblokkerende stoffen, magnesiumzouten, calciumantagonisten, lithiumzouten, lokale anesthetica (lidocaine i.v., bupivacaine epiduraal) en acute toediening van fenytoïne of bètablokkers.

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

Verminderd effect:

- Neostigmine, edrofonium, pyridostigmine, aminopyridine-derivaten
- Voorafgaande chronische toediening van corticosteroiden, fenytoïne of carbamazepine.
- Noradrenaline (norepinefrine), azathioprine (slechts een tijdelijk en beperkt effect), theofylline, calciumchloride, kaliumchloride.
- Proteaseremmers (gabexaat, ulinastatine).

Wisselend effect:

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

Effect van rocuroniumbromide op andere geneesmiddelen

Rocuroniumbromide gecombineerd met lidocaine kan resulteren in een sneller intredende werking van lidocaine.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen formele onderzoeken naar interacties uitgevoerd. Ook bij pediatrische patiënten dient rekening te worden gehouden met bovengenoemde interacties bij volwassenen en de bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik (zie rubriek 4.4)

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van rocuroniumbromide bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, ontwikkeling van de embryo/foetus, bevalling of postnatale

ontwikkeling. Voorzichtigheid is dan ook noodzakelijk bij het voorschrijven van rocuroniumbromide aan zwangere vrouwen.

Keizersnede

Bij patiënten die een keizersnede ondergaan kan rocuroniumbromide gebruikt worden als onderdeel van een spoedinductie, mits er geen moeilijkheden bij intubatie verwacht worden en er een voldoende hoge dosis anestheticum is toegediend, of na intubatie met suxamethonium. Wanneer rocuroniumbromide wordt toegediend in doses van 0,6 mg/kg worden echter pas 90 seconden na toediening aanvaardbare intubatiecondities bereikt. De veiligheid van deze dosis is aangetoond bij zwangeren die een keizersnede ondergaan.

Rocuroniumbromide heeft geen invloed op de Apgar-score, foetale spiertonus of cardiorespiratoire aanpassing. Uit bloedmonsters van de navelstreng is gebleken dat rocuroniumbromide slechts zeer beperkt de placenta passeert en daardoor niet leidt tot klinische bijwerkingen in de pasgeborene.

NB 1: doseringen van 1,0 mg/kg zijn onderzocht bij spoedinductie van anesthesie, maar niet bij patiënten die een keizersnede ondergaan. Daarom wordt alleen een dosis van 0,6 mg/kg aanbevolen bij deze patiëntengroep.

NB 2: Herstel van de neuromusculaire blokkade, geïnduceerd door neuromusculair blokkerende stoffen, kan geremd worden of onvolledig zijn bij patiënten die magnesiumzouten bij toxemie tijdens de zwangerschap krijgen, omdat magnesiumzouten de neuromusculaire blokkade versterken. Daarom dient de dosis rocuroniumbromide bij deze patiënten verlaagd en getitreerd te worden aan de hand van de spierrespons.

Borstvoeding

Het is niet bekend of rocuroniumbromide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Uit dieronderzoek is gebleken dat er niet-significante hoeveelheden rocuroniumbromide worden uitgescheiden in de moedermelk.

Niet-significante hoeveelheden rocuroniumbromide werden aangetroffen in de melk van lacterende ratten. Er zijn geen gegevens met betrekking tot de mens over het gebruik van rocuroniumbromide tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven. Andere geneesmiddelen van deze categorie vertoonden weinig excretie in de moedermelk en lage resorptie bij de zuigeling. Rocuroniumbromide mag alleen gegeven worden aan vrouwen die borstvoeding geven wanneer volgens de behandelend arts de voordelen de risico's overstijgen. Het is aan te bevelen om na toediening van een eenmalige dosis geen borstvoeding te geven gedurende vijf keer de eliminatiehalfwaardetijd van rocuronium, dat wil zeggen ongeveer 6 uur.

Vruchtbaarheid

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

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

Rocuroniumbromide heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aangezien rocuroniumbromide wordt gebruikt als adjuvans bij algemene anesthesie, moeten de normale voorzorgsmaatregelen worden getroffen worden na algemene anesthesie van ambulante patiënten. Het wordt niet aanbevolen om potentieel gevaarlijke machines te gebruiken of om auto te rijden gedurende de eerste 24 uur na volledig herstel van de neuromusculair blokkerende werking van rocuroniumbromide.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn pijn/reacties op de injectieplaats, veranderingen in vitale functies en een verlengde neuromusculaire blokkade. De meest frequent gemelde ernstige bijwerkingen tijdens postmarketing-surveillance zijn 'anafylactische en anafylactoïde reacties' en geassocieerde symptomen. Zie ook de uitleg onder de tabel.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt ingedeeld:

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

Systeem/orgaan- klassen volgens MedDRA	Voorkeursterm ¹		
	Soms/zelden ²	Zeer zelden	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid Anafylactische reactie Anafylactoïde reactie Anafylactische shock Anafylactoïde shock	
Zenuwstelselaandoeningen		Slappe paralyse	
Hartaandoeningen	Tachycardie		Kounis-syndrom
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Circulatoire collaps en shock Plotselinge roodheid van het gezicht	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Bronchospasme	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Angioneurotisch oedeem Urticaria Huiduitslag Erythemateuze huiduitslag	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierzwakte ³ Steroïd myopathie ³	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Geneesmiddel ineffectief Geneesmiddeffect/ therapeutische respons verminderd Geneesmiddeffect/ therapeutische respons verhoogd Injectieplaatspijn Reactie op de injectieplaats	Gezichtsoedeem	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Verlengde neuromusculaire blokkade Vertraagd herstel na anesthesie	Luchtwegcomplicatie van anesthesie	

¹ Frequenties zijn geschat op basis van postmarketing-surveillance-rapporten en gegevens uit de algemene literatuur.

² Postmarketing-surveillancegegevens kunnen geen exacte cijfers geven over het optreden. Daarom werd de gemelde frequentie ingedeeld in 2 in plaats van 5 categorieën.

³ Na langdurig gebruik op de IC-afdeling

Anafylaxie

Alhoewel zeer zeldzaam, zijn er ernstige anafylactische reacties op neuromusculaire blokkerende stoffen, waaronder rocuroniumbromide, gerapporteerd. Anafylactische/anafylactoïde reacties zijn:

bronchospasme, cardiovasculaire veranderingen (bijv. hypotensie, tachycardie, circulatoire collaps - shock), en cutane veranderingen (bijv. angio-oedeem, urticaria). Deze reacties hadden in enkele gevallen een fatale afloop. Vanwege de mogelijke ernst van deze reacties moet er altijd rekening mee worden gehouden dat deze kunnen optreden en moeten de nodige voorzorgen worden getroffen.

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

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

Verlengde neuromusculaire blokkade

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

Myopathie

Myopathie is gemeld na gebruik van diverse neuromusculair blokkerende stoffen op de IC-afdeling in combinatie met corticosteroiden (zie rubriek 4.4).

Lokale reacties op de injectieplaats

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

Pediatrische patiënten

Uit een meta-analyse van 11 klinische onderzoeken bij pediatrische patiënten (n=704) met rocuroniumbromide (tot 1 mg/kg), bleek dat tachycardie een van de bijwerkingen was met een frequentie van 1,4%.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In geval van overdosering en verlengde neuromusculaire blokkade moet de patiënt beademd en gesedeerd blijven. Er zijn twee opties voor de omkering van de neuromusculaire blokkade:

- (1) Bij volwassenen kan sugammadex gebruikt worden voor de omkering van intense en diepe blokkade. De toe te dienen dosis sugammadex hangt af van het niveau van de neuromusculaire blokkade.
- (2) Een acetylcholinesteraseremmer (bijv. neostigmine, edrofonium, pyridostigmine) of sugammadex kan gebruikt worden zodra het spontane herstel begint en dient te worden toegediend in de juiste doses. Wanneer de toediening van een acetylcholine-esteraseremmende stof geen opheffing van de neuromusculaire effecten van rocuroniumbromide bewerkstelligt, moet de beademing worden voortgezet totdat de spontane ademhaling is hersteld. Herhaalde dosering van een acetylcholine-esteraseremmer kan gevaarlijk zijn.

In dieronderzoeken trad ernstige onderdrukking van de cardiovasculaire functie die uiteindelijk tot

hartfalen leidde pas op nadat een cumulatieve dosis van $750 \times ED_{90}$ (135 mg/kg rocuroniumbromide) was toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: spierverslappers, perifeer werkende middelen.

ATC-code: M03AC09.

Werkingsmechanisme

Rocuroniumbromide is een matig krachtig werkend niet-depolariserend neuromusculair blokkerend middel met een snelle aanvang van het effect, en met alle karakteristieke farmacologische eigenschappen van deze categorie geneesmiddelen (curariform). Het blokkeert competitief de cholinerge nicotinerceptoren ter hoogte van de motorische eindplaat. Deze werking wordt geantagoniseerd 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 spierrespons van de duim bij prikkeling van de nervus ulnaris) is bij intraveneuze anesthesie ongeveer 0,3 mg/kg rocuroniumbromide. De ED_{95} bij zuigelingen is lager dan bij volwassenen en kinderen (respectievelijk 0,25, 0,35 en 0,40 mg/kg).

De klinische werkingsduur (de periode tot aan spontaan herstel tot 25% van de controlerespons) is bij 0,6 mg/kg rocuroniumbromide 30–40 minuten. De totale werkingsduur (de periode tot aan spontaan herstel tot 90% van de controlerespons) is 50 minuten. De gemiddelde tijdsduur van spontaan herstel van de spierrespons van 25 tot 75% (herstelindex) na een bolusdosis van 0,6 mg/kg rocuroniumbromide is 14 minuten. Bij lagere doseringen van 0,3–0,45 mg/kg rocuroniumbromide ($1 - 1\frac{1}{2} \times 1 \times ED_{90}$), treedt de werking langzamer in en is de werkingsduur korter. Bij hoge doseringen van 2 mg/kg is de klinische 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 bij bijna alle patiënten geschikte intubatiecondities worden verkregen; bij 80% van deze patiënten worden de intubatiecondities als uitstekend beoordeeld. Binnen 2 minuten wordt een algemene spierverslapping bereikt die geschikt is voor elk type ingreep. Na toediening van 0,45 mg/kg rocuroniumbromide worden na 90 seconden aanvaardbare intubatiecondities bereikt.

Spoedinductie

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

Bij doses hoger dan 0,1 mg/kg rocuroniumbromide verbeteren de intubatiecondities niet wezenlijk; de werkingsduur is echter verlengd. Doseringen hoger dan $4 \times ED_{90}$ zijn niet onderzocht.

Pediatrische patiënten

De gemiddelde tijd voordat de werking intreedt bij zuigelingen, peuters en kinderen bij een intubatedosis van 0,6 mg/kg is iets korter dan bij volwassenen. Uit vergelijking van pediatrie leeftijdsgroepen bleek dat de gemiddelde tijd voordat de werking intreedt bij neonaten en adolescenten (1,0 minuut) iets langer is dan bij zuigelingen, peuters en kinderen (respectievelijk 0,4, 0,6 en 0,8 minuten). De ontspanningsduur en de tijd tot herstel zijn over het algemeen korter bij kinderen dan bij zuigelingen en volwassenen. Uit vergelijking van pediatrie leeftijdsgroepen bleek dat de gemiddelde tijd tot opnieuw optreden van T_3 verlengd was bij neonaten en zuigelingen (respectievelijk

56,7 en 60,7 minuten) vergeleken met peuters, kinderen en jongeren (respectievelijk 45,4, 37,6 en 42,9 minuten).

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

	Tijd tot maximale blokkade ** (min)	Tijd tot opnieuw optreden van 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)
Peuters (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

* Rocuroniumdosis toegediend binnen 5 seconden.

** Berekend vanaf het einde van de toediening van de rocuronium-intubatedosis

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

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

Intensivereafdeling

Na continue infusie op de IC-afdeling was de tijd tot herstel van de TOF-ratio tot 0,7 afhankelijk van de mate van de blokkade aan het eind van de infusie. Na continue infusie gedurende 20 uur of langer is de mediane (range) tijd tussen de terugkeer van T₂ op TOF-stimulatie en de terugkeer van een TOF-ratio van 0,7 ongeveer 1,5 (1-5) uur bij patiënten zonder multiorgaanfalen en 4 (1-25) uur bij patiënten met multiorgaanfalen.

Cardiovasculaire operaties

Bij patiënten die cardiovasculaire chirurgie ondergaan, zijn de meest voorkomende cardiovasculaire veranderingen tijdens de aanvang van de maximumblokkade bij doses van 0,6-0,9 mg/kg rocuroniumbromide: een kleine en klinisch niet-significante toename van de hartfrequentie tot 9% en een toename van de gemiddelde arteriële bloeddruk tot 16% van de controlewaarden.

Omkering van spierrelaxatie

Toediening van acetylcholinesteraseremmers, (neostigmine, pyridostigmine of edrofonium) bij terugkeer van T₂ of bij de eerste tekenen van klinisch herstel, antagoneert de werking van rocuroniumbromide.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie en eliminatie

Na intraveneuze toediening van een enkele bolusdosis rocuroniumbromide verloopt de plasmaconcentratie in de tijd in drie exponentiële fasen. Bij normale volwassenen is de gemiddelde (95% BI) eliminatiehalfwaardetijd 73 (66-80) minuten, het (schijnbaar) verdelingsvolume onder

steady-state condities is 203 (193-214) ml/kg en de plasmaklaring bedraagt 3,7 (3,5-3,9) ml/kg/min. Rocuronium wordt uitgescheiden in de urine en de gal. Uitscheiding via urine benadert de 40% binnen 12-24 uur. Na toediening van een radioactief gelabelde dosis rocuroniumbromide is de uitscheiding van het radiolabel na 9 dagen gemiddeld 47% in urine en 43% in feces. Ongeveer 50% wordt teruggevonden als rocuroniumbromide.

Biotransformatie

Er werden geen metabolieten gedetecteerd in het plasma.

Pediatrie patiënten

De farmacokinetische eigenschappen van rocuroniumbromide bij pediatrie patiënten (n=146) met een leeftijd variërend van 0 tot en met 17 jaar, werden geëvalueerd met behulp van een populatieanalyse van de gecombineerde farmacokinetische gegevenssets van twee klinische onderzoeken waarbij als anesthesiemiddel sevofluraan (inductie) en isofluraan/lachgas (onderhoud) werd gebruikt. Alle farmacokinetische parameters bleken recht evenredig te zijn met het lichaamsgewicht, geïllustreerd door een soortgelijke klaring ($l.uur^{-1}.kg^{-1}$). Het verdelingsvolume ($l.kg^{-1}$) en de eliminatiehalfwaardetijd (uur) nemen af met de leeftijd (jaren). De farmacokinetische parameters van typische pediatrie patiënten binnen elke leeftijdsgroep worden hieronder samengevat:

Geschatte farmacokinetische parameters (gemiddelde [SD]) van rocuroniumbromide in typische pediatrie patiënten tijdens anesthesie met sevofluraan en lachgas (inductie) en isofluraan/lachgas (onderhoud)

Farmacokinetische parameters	Leeftijdsgroep patiënten				
	Voldragen pasgeborenen (0-27 dagen)	Zuigelingen (28 dagen t/m 2 maanden)	Peuters (3- 23 maanden)	Kinderen (2-11 jaar)	Adolescenten (12-17 jaar)
CL (l/kg/uur)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Verdelingsvolume (l/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
$t_{1/2\beta}$ (u)	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 nierfalen

In gecontroleerde onderzoeken was de plasmaklaring bij geriatrische patiënten en patiënten met nierfalen verlaagd; in de meeste onderzoeken bereikte dit echter geen statistisch significant niveau. Bij patiënten met een leveraandoening is de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd verlengd met 30 minuten en is de gemiddelde plasmaklaring verminderd met 1 ml/kg/min (zie rubriek 4.2).

Intensivere afdeling

Indien toegediend als continue infusie gedurende 20 uur of meer ter vergemakkelijking van kunstmatige beademing, is de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd verlengd en het (schijnbaar) verdelingsvolume onder steady-state condities vergroot. Een grote variabiliteit tussen patiënten is aangetoond in gecontroleerde klinische onderzoeken, afhankelijk van de aard en mate van (multi)orgaanfalen en de toestand van de patiënt. Bij patiënten met multiorgaanfalen is de gemiddelde (\pm SD) eliminatiehalfwaardetijd 21,5 (\pm 3,3) uur, het (schijnbaar) verdelingsvolume onder steady-state condities is 1,5 (\pm 0,8) l/kg en de plasmaklaring is 2,1 (\pm 0,8) ml/kg/min (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische effecten werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, daarom zijn deze effecten niet relevant voor klinische doeleinden.

Voor de meestal zeer complexe klinische situatie van de IC-patiënt bestaat geen goed diermodel. Daarom is de veiligheid van rocuroniumbromide voor het vergemakkelijken van kunstmatige beademing op de intensivereafdeling voornamelijk gebaseerd op de resultaten verkregen uit klinische onderzoeken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumacetaatrihydraat
Ijszijn (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Rocuroniumbromide is fysisch verenigbaar met oplossingen van de volgende middelen: amfotericine, amoxicilline, azathioprine, cefazoline, cloxacilline, dexamethason, diazepam, enoximon, erytromycine, famotidine, furosemide, hydrocortisonnatriumsuccinaat, insuline, intralipid, methohexital, methylprednisolon, prednisolonnatriumsuccinaat, thiopental, trimethoprim en vancomycine.

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

Indien rocuroniumbromide wordt toegediend via dezelfde infuuslijn die ook voor andere geneesmiddelen wordt gebruikt, is het van belang dat deze infuuslijn voldoende wordt gespoeld (bijv. met 0,9% natriumchloride) tussen toediening van rocuroniumbromide en geneesmiddelen waarvoor onverenigbaarheid met rocuroniumbromide is aangetoond of waarvoor verenigbaarheid met rocuroniumbromide niet is vastgesteld.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 2 jaar

Na verdunning:

Na verdunning met infusievloeistoffen (zie rubriek 6.6), is de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond voor 72 uur bij 30 °C.

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaal niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij het verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsvond.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren buiten de koelkast:

Rocuroniumbromide kan ook buiten de koelkast worden bewaard bij een temperatuur tot 25 °C gedurende maximaal 12 weken, waarna het moet worden weggegooid. Het product mag niet in de koelkast worden teruggeplaatst als het eenmaal buiten de koelkast is gehouden. De bewaartijd mag niet langer zijn dan de houdbaarheid van het product.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml oplossing wordt verpakt in een kleurloze glazen injectieflacon (type I) met bromobutylrubberen stop en aluminium flip-off zegel.

Verpakkingsgrootte: 10 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

In nominale concentraties van 0,5 mg/ml en 2,0 mg/ml rocuroniumbromide is de compatibiliteit aangetoond met: 0,9% NaCl, 5% dextrose, 5% dextrose in fysiologische zoutoplossing, steriel water voor injecties en ringerlactaatoplossing. Toediening dient onmiddellijk na het mengen te worden gestart, en dient binnen 24 uur te worden voltooid.

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

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

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Letland

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

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

RVG 122315

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 februari 2019.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 13 januari 2022.