Rocuroniumbromid Tamarang 10 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Rocuroniumbromid Tamarang enthält 10 mg Rocuroniumbromid.
Jede Durchstechflasche mit 5 ml enthält 50 mg Rocuroniumbromid.
Jede Durchstechflasche mit 10 ml enthält 100 mg Rocuroniumbromid.
Sonstige Bestandteile: 1,6 – 3,7 mg Natrium pro ml
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Injektionslösung/Infusionslösung
Klare, farblose bis blass bräunlich-gelbe Lösung
pH-Wert der Lösung: 3,8-4,2

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rocuroniumbromid Tamarang ist indiziert bei Erwachsenen und Kindern (reife Neugeborene bis Jugendliche [0 bis < 18 Jahre]) als Hilfsmittel bei der Allgemeinnarkose zur Erleichterung der trachealen Intubation während der routinemäßigen Einleitung und zur Relaxation der Skelettmuskulatur bei Operationen. Bei Erwachsenen ist Rocuroniumbromid Tamarang ebenfalls indiziert für die Erleichterung der trachealen Intubation während einer Blitzeinleitung und als Hilfsmittel auf Intensivstationen (z.B. zur Erleichterung der Intubation), für kurzzeitigen Einsatz.
Siehe auch Abschnitt 4.2 und 5.1.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Wie andere Muskelrelaxanzien (neuromuskuläre Blocker) sollte Rocuroniumbromid Tamarang nur von erfahrenen Ärzten, die mit der Wirkung und Anwendung dieser Arzneimittel vertraut sind, oder unter deren Aufsicht verabreicht werden.
Wie bei anderen Muskelrelaxanzien sollte die Dosis von Rocuroniumbromid Tamarang auf jeden Patienten individuell abgestimmt werden. Bei Festlegung der Dosis sollten die Art der Anästhesie, die voraussichtliche Dauer des operativen Eingriffs, die Art der Sedierung, die erwartete Dauer der künstlichen Beatmung, die möglichen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und der Zustand des Patienten berücksichtigt werden.
Die Anwendung einer geeigneten neuromuskulären Überwachungstechnik zur Beurteilung der neuromuskulären Blockade und deren Erholung wird empfohlen.
Inhalationsanästhetika potenzieren die neuromuskuläre Blockade durch Rocuroniumbromid Tamarang. Diese Wirkungsverstärkung wird im Verlauf der Anästhesie klinisch relevant, wenn die Inhalationsanästhetika im Gewebe die für diese Wechselwirkung notwendige Konzentration erreicht haben. Demzufolge sollten im Verlauf langdauernder Eingriffe (länger als eine Stunde) unter Inhalationsanästhesie Dosisanpassungen vorgenommen werden, indem kleinere Erhaltungsdosen von Rocuroniumbromid Tamarang in größeren Abständen verabreicht werden oder die Infusionsgeschwindigkeit von Rocuroniumbromid Tamarang verringert wird (siehe auch Abschnitt 4.5).
Für Erwachsene können die folgenden Dosierungsempfehlungen als allgemeine Richtlinie für eine tracheale Intubation und eine Muskelrelaxation während kurz- bis langdauernder operativer Eingriffe und zur Anwendung in der Intensivmedizin dienen.

Operative Maßnahmen

Tracheale Intubation

Die Standard-Intubationsdosis während einer routinemäßigen Anästhesie beträgt 0,6 mg/kg Rocuroniumbromid. Diese Dosis führt bei fast allen Patienten innerhalb von 60 Sekunden zu adäquaten Intubationsbedingungen.
Zur Erleichterung der Intubation bei einer Blitzeinleitung der Anästhesie wird eine Dosis von 1,0 mg Rocuroniumbromid pro kg Körpergewicht empfohlen. Hierdurch werden ebenfalls bei fast allen Patienten innerhalb von 60 Sekunden adäquate Intubationsbedingungen erreicht. Wird eine Dosis von 0,6 mg/kg Rocuroniumbromid zur Blitzeinleitung der Anästhesie verwendet, wird empfohlen, den Patienten 90 Sekunden nach Anwendung von Rocuroniumbromid zu intubieren.
Anwendung von Rocuroniumbromid zur Blitzeinleitung der Anästhesie bei einer Sectio caesarea siehe Abschnitt 4.6.

Höhere Dosierung

Sollte für einzelne Patienten eine höhere Dosis erforderlich sein, haben klinische Studien bei einer Anwendung von Initialdosen von bis zu 2 mg/kg Rocuroniumbromid keine Erhöhung der Häufigkeit oder Schwere von kardiovaskulären Nebenwirkungen gezeigt. Bei Anwendung dieser hohen Dosen ist die Anschlagszeit verkürzt und die Wirkungsdauer verlängert (siehe Abschnitt 5.1).

Erhaltungsdosis

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 0,15 mg/kg Rocuroniumbromid. Bei langdauernder Inhalati-

onsanästhesie sollten die Erhaltungsdosen auf 0,075–0,1 mg/kg Rocuroniumbromid reduziert werden. Die Erhaltungsdosen sollten vorzugsweise verabreicht werden, wenn die Zuckungsamplitude wieder 25 % der Kontrollzuckungsspannung erreicht hat oder wenn 2 bis 3 Reizantworten auf eine Train-of-four-Stimulation (TOF) vorhanden sind.

Dauerinfusion

Wenn Rocuroniumbromid als Dauerinfusion verabreicht wird, wird empfohlen, eine Initialdosis von 0,6 mg/kg Rocuroniumbromid zu verabreichen und die Dauerinfusion einzuleiten, sobald sich die neuromuskuläre Blockade zu erholen beginnt. Die Infusionsgeschwindigkeit sollte so eingestellt werden, dass eine Zuckungsspannung von 10 % der Kontrollzuckungsspannung oder 1 bis 2 Reizantworten auf eine Train-of-four-Stimulation aufrecht erhalten bleiben. Bei Erwachsenen beträgt die erforderliche Infusionsgeschwindigkeit zur Erhaltung dieser neuromuskulären Blockade unter intravenöser Anästhesie 0,3–0,6 mg/kg/h Rocuroniumbromid und unter Inhalationsanästhesie 0,3–0,4 mg/kg/h Rocuroniumbromid. Eine kontinuierliche Überwachung der neuromuskulären Blockade ist notwendig, da je nach Patient und verwendetem Narkoseverfahren unterschiedliche Infusionsgeschwindigkeiten erforderlich sind.

Dosierung bei schwangeren Patientinnen

Bei Patientinnen, die einer Sectio caesarea unterzogen werden sollen, wird empfohlen, nur eine Dosis von 0,6 mg Rocuroniumbromid pro kg Körpergewicht zu verabreichen, da eine Dosis von 1,0 mg/kg bei dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde.

Eine Aufhebung der neuromuskulären Blockade, die durch neuromuskuläre Blocker induziert wurde, kann bei Patientinnen, die aufgrund einer Schwangerschaftstoxikose Magnesiumsalze erhalten, gehemmt oder unzureichend sein, da Magnesiumsalze die neuromuskuläre Blockade verstärken. Daher sollte bei diesen Patientinnen die Rocuronium-Dosis verringert und genau nach der Reizantwort eingestellt werden.

Pädiatrische Patienten

Als Intubationsdosis während einer routinemäßigen Anästhesie und als Erhaltungsdosis werden für Kleinkinder (28 Tage – 23 Monate), Kinder (2–11 Jahre) und Jugendliche (12–18 Jahre) ähnliche Dosierungen wie für Erwachsene empfohlen.

Bei Dauerinfusion gelten für pädiatrische Patienten, ausgenommen Kinder, dieselben Infusionsgeschwindigkeiten wie für Erwachsene. Für Kinder können höhere Infusionsgeschwindigkeiten erforderlich sein. Als initiale Infusionsgeschwindigkeit wird für Kinder die gleiche wie für Erwachsene empfohlen. Die Infusionsgeschwindigkeit sollte so angepasst werden, dass 10 % der Kontrollzuckungsspannung oder 1 bis 2 Reizantworten bei der Train-of-four-Stimulation während des Eingriffs erhalten bleiben.

Für Neugeborene (0–1 Monat) können zur Anwendung von Rocuroniumbromid keine Dosierungen empfohlen werden, da keine ausreichenden Daten vorliegen.

Die Erfahrung mit der Anwendung von Rocuroniumbromid zur Blitzeinleitung der Anästhesie bei pädiatrischen Patienten ist begrenzt. Rocuroniumbromid wird daher nicht für die Erleichterung der trachealen Intubation bei der Blitzeinleitung der Anästhesie pädiatrischer Patienten empfohlen.

Geriatrische Patienten und Patienten mit Leber- und/ oder Gallenwegserkankung und/oder Niereninsuffizienz

Die Standard-Intubationsdosis bei geriatrischen Patienten und Patienten mit Leber- und/oder Gallenwegserkrankung und/oder Niereninsuffizienz bei einer Routineanästhesie beträgt 0,6 mg/kg Rocuroniumbromid. Zur Blitzeinleitung sollte bei Patienten, bei denen eine längere Wirkungsdauer zu erwarten ist, eine Dosis von 0,6 mg pro kg Körpergewicht erwogen werden, adäquate Intubationsbedingungen werden jedoch möglicherweise 90 Sekunden nach Verabreichung von Rocuroniumbromid nicht erreicht. Unabhängig von der verwendeten Anästhesietechnik beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis für diese Patienten 0,075-0,1 mg Rocuroniumbromid pro kg Körpergewicht und die empfohlene Infusionsgeschwindigkeit beträgt 0,3-0,4 mg/kg/h (siehe auch Dauerinfusion).

Übergewichtige und adipöse Patienten

Bei übergewichtigen oder adipösen Patienten (Patienten mit einem Körpergewicht von 30 % oder mehr über dem Idealgewicht) sollten die Dosen unter Berücksichtigung des Idealgewichts reduziert werden.

Intensivmedizinische Maßnahmen

Tracheale Intubation

Zur trachealen Intubation sollte dieselbe Dosis wie oben unter operative Maßnahmen beschrieben verwendet werden.

Die Anwendung von Rocuroniumbromid Tamarang zur Erleichterung der künstlichen Beatmung in der Intensivstation kann nicht empfohlen werden, da hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit keine ausreichenden Daten vorliegen.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendete Lösung

ist zu verwerfen.
Rocuroniumbromid Tamarang wird intravenös verabreicht, und zwar entweder als Bolusinjektion oder als Dauerinfusion (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Rocuroniumbromid ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Rocuroniumbromid oder das Bromid-Ion oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rocuroniumbromid darf nur von Fachkräften, die mit der Anwendung von neuromuskulären Blockern vertraut sind, verwendet werden. Die für eine endotracheale Intubation und künstliche Beatmung erforderliche Ausrüstung und Mitarbeiter müssen zum sofortigen Einsatz verfügbar sein.
Da Rocuroniumbromid Tamarang eine Lähmung der Atemmuskulatur hervorruft, ist bei Patienten, die dieses Arzneimittel erhalten, eine künstliche Beatmung unerlässlich, bis wieder eine ausreichende Spontanatmung eingetreten ist. Wie bei allen neuromuskulären Blockern ist es wichtig, Intubationsschwierigkeiten einzukalkulieren, besonders, wenn Rocuroniumbromid zur Blitzeinleitung angewendet wird.
Wie bei anderen neuromuskulären Blockern wurde für Rocuroniumbromid eine verbleibende neuromuskuläre Blockade angegeben. Zur Vermeidung von Komplikationen, die aus dieser Restlähmung folgen, wird empfohlen, erst dann zu extubieren, wenn sich der Patient ausreichend von der neuromuskulären Blockade erholt hat. Weitere Faktoren, die nach der Extubation postoperativ zu einer Restlähmung führen könnten (wie Arzneimittel-Wechselwirkungen oder Gesundheitszustand des Patienten) sollten ebenfalls berücksichtigt werden. Falls nicht im Rahmen der standardmäßigen klinischen Praxis eingesetzt, sollte die Verwendung eines Antagonisten, der die Wirkung aufhebt, erwogen werden, insbesondere, wenn eine größere Wahrscheinlichkeit dafür besteht, dass eine verbleibende neuromuskuläre Blockade eintritt.
Anaphylaktische Reaktionen (siehe oben) können nach der Anwendung neuromuskulärer Blocker auftreten. Es sollten immer Vorsichtsmaßnahmen zur Behandlung derartiger Reaktionen getroffen werden. Insbesondere bei vorherigen anaphylaktischen Reaktionen auf neuromuskuläre Blocker sollten spezielle Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, da über allergene Kreuzreaktionen zwischen neuromuskulären Blockern berichtet wurde.
Rocuroniumbromid kann die Herzfrequenz steigern.
Im Allgemeinen wurde über eine verlängerte Paralyse und/oder Skelettmuskelschwäche nach langfristiger Anwendung von Muskelrelaxanzien auf der Intensivstation berichtet. Um dazu beizutragen, eine mögliche Verlängerung der neuromuskulären Blockade und/oder Überdosierung zu vermeiden, wird dringend empfohlen, die neuromuskuläre Übertragung während der Anwendung von Muskelrelaxanzien zu überwachen. Zudem sollten die Patienten eine adäquate Analgesie und Sedierung erhalten. Weiterhin sollten Muskelrelaxanzien nach der Wirkung individuell auf den jeweiligen Patienten eingestellt werden. Das sollte nur durch oder unter Aufsicht erfahrener Ärzte erfolgen, die mit den Wirkungen des Arzneimittels und den geeigneten neuromuskulären Überwachungstechniken vertraut sind.
Myopathie wurde nach langfristiger gleichzeitiger Anwendung nicht depolarisierender neuromuskulärer Blocker und Corticosteroide auf der Intensivstation regelmäßig gemeldet. Aus diesem Grund soll der neuromuskuläre Blocker bei Patienten, die gleichzeitig Corticosteroide erhalten, so kurz wie möglich angewendet werden.
Nach Intubation mit Suxamethonium sollte Rocuroniumbromid Tamarang erst verabreicht werden, nachdem der Patient sich von der durch Suxamethonium hervorgerufenen neuromuskulären Blockade klinisch erholt hat.

Folgende Gesundheitszustände können die Pharmakokinetik und/oder Pharmakodynamik von Rocuroniumbromid Tamarang beeinflussen:

Erkrankungen der Leber und/oder der Gallenwege und Niereninsuffizienz

Da Rocuroniumbromid im Urin und über die Galle ausgeschieden wird, sollte es bei Patienten mit klinisch signifikanten Leber- und/oder Gallenwegserkrankungen und/oder Niereninsuffizienz mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei diesen Patientengruppen wurde eine verlängerte Wirkungsdauer mit Dosen von 0,6 mg/kg Rocuroniumbromid beobachtet.

Verlängerte Kreislaufzeit

Zustände, die mit einer verlängerten Kreislaufzeit einhergehen, wie etwa kardiovaskuläre Erkrankungen, hohes Alter oder Ödemstatus mit einem vergrößerten Verteilungsvolumen, können zu einem verlangsamten Wirkungseintritt beitragen. Bedingt durch die herabgesetzte Plasmaclearance kann auch die Wirkungsdauer verlängert sein.

Neuromuskuläre Erkrankungen

Wie andere Muskelrelaxanzien sollte Rocuroniumbromid Tamarang bei Patienten mit neuromuskulärer Erkrankung oder nach Poliomyelitis nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden, da die Reaktion auf Muskelrelaxanzien in diesen Fällen stark verändert sein kann. Ausmaß und Art dieser Verände-

rung können erheblich variieren. Bei Patienten mit Myasthenia gravis oder mit myasthenischem Syndrom (Eaton-Lambert) können kleine Dosen Rocuroniumbromid Tamarang eine starke Wirkung hervorrufen. Daher sollte Rocuroniumbromid Tamarang bei diesen Patienten entsprechend der Reizantwort dosiert werden.

Hypothermie

Bei Operationen unter Hypothermie ist die neuromuskuläre Blockade von Rocuroniumbromid Tamarang verstärkt und die Wirkungsdauer verlängert.

Adipositas

Wie bei anderen Muskelrelaxanzien kann es unter Rocuroniumbromid Tamarang bei adipösen Patienten zu einer Verlängerung der Wirkung und zur Verzögerung der Spontanerholung kommen, wenn die Dosis basierend auf dem tatsächlichen Körpergewicht berechnet wird.

Verbrennungen

Patienten mit Verbrennungen können eine Resistenz gegen nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien entwickeln. Es wird empfohlen, entsprechend der Reizantwort zu dosieren.

Zustände, die die Wirkungen von Rocuroniumbromid Tamarang steigern können

Hypokaliämie (z. B. nach starkem Erbrechen, Diarrhoe und Therapie mit Diuretika), Hypermagnesiämie, Hypokalzämie (nach Massivtransfusionen), Hypoproteinämie, Dehydratation, Azidose, Hyperkapnie, Kachexie.

Schwere Störungen im Elektrolythaushalt, veränderter Blut-pH-Wert oder Dehydratation sollten daher möglichst behandelt werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d.h. es ist im nahezu ‚natriumfrei'.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Von folgenden Arzneimitteln wurde ein Einfluss auf Wirkungsstärke und/oder Wirkungsdauer nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien nachgewiesen:

Wirkungssteigerung:

- Halogenierte volatile Anästhetika
- Hohe Dosen von: Thiopental, Methohexital, Ketamin, Fentanyl, Gammahydroxybutyrat, Etomidat und Propofol
- Andere nicht depolarisierende neuromuskuläre Blocker.
- Vorherige Verabreichung von Suxamethonium. (siehe Abschnitt 4.4).
- Eine langfristige gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden und Rocuronium auf der Intensivstation kann zu einer längeren Dauer der neuromuskulären Blockade oder zu einer Myopathie führen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Andere Arzneimittel:

- Antibiotika: Aminoglycoside, Lincosamide (z.B. Lincomycin und Clindamycin), Polypeptid-Antibiotika, Acylamino-Penicilline, Tetracycline, hohe Dosen Metronidazol.
- Diuretika, Thiamin, MAO-Hemmer, Chinidin und sein Isomer Chinin, Protamin, Adrenozeptorenblocker, Magnesiumsalze, Kalziumkanalblocker, Lithiumsalze, Lokalanästhetika (Lidocain i.v., Bupivacain epidural) und kurzfristige Verabreichung von Phenytoin oder Betablockern.

Wirkungsabschwächung:

- Neostigmin, Edrophonium, Pyridostigmin, Aminopyridinderivate
- Vorherige Daueranwendung von Kortikosteroiden, Phenytoin oder Carbamazepin
- Noradrenalin, Azathioprin (nur vorübergehende und begrenzte Wirkung), Theophyllin, Calciumchlorid, Kaliumchlorid.
- Proteasehemmer (Gabexat, Ulinastatin)

Variable Wirkung:

- Die Kombination anderer nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien mit Rocuroniumbromid Tamarang kann zu einer Abschwächung oder Verstärkung der neuromuskulären Blockade führen, je nachdem in welcher Reihenfolge verabreicht und welches Muskelrelaxanz verwendet wird.
- Die Gabe von Suxamethonium nach Verabreichung von Rocuroniumbromid Tamarang kann die neuromuskuläre Blockade von Rocuroniumbromid Tamarang verstärken oder abschwächen.

Auswirkung von Rocuroniumbromid auf andere Arzneimittel:

Eine gleichzeitige Anwendung von Rocuroniumbromid Tamarang und Lidocain kann zu einem rascheren Wirkungseintritt von Lidocain führen. Eine Recurarisierung wurde nach postoperativer Anwendung folgender Substanzen gemeldet: Aminoglycoside, Lincosamide, Polypeptide und Acylamino-Penicilline, Chinidin, Chinin und Magnesiumsalze (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Rocuroniumbromid liegen keine klinischen Daten zur Exposition in der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien sind unzureichend bezüglich Schwangerschaft, embryonaler/fetaler Entwick-

lung, Geburt oder postnataler Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Rocuroniumbromid darf bei schwangeren Frauen nur angewendet werden, wenn es eindeutig erforderlich ist.
Eine Anwendung von Rocuroniumbromid während einer Sectio caesarea in Dosierungen von 0,6 mg/kg Körpergewicht beeinflusst den Apgar-Score, den fetalen Muskeltonus und die kardiorespiratorische Anpassung nicht.
Aus Nabelschnurblutproben geht hervor, dass Rocuriumbromid nur sehr begrenzt die Plazenta durchdringt, beim Neugeborenen lassen sich keine klinischen unerwünschten Wirkungen beobachten.
Achtung: Dosierungen von 1,0 mg/kg wurden während der Blitzeinleitung der Anästhesie untersucht, nicht jedoch bei Patientinnen, bei denen eine Sectio caesarea durchgeführt wurde.
Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Rocuroniumbromid Tamarang in die menschliche Muttermilch übertritt. Tierstudien zeigten unbedeutende Mengen von Rocuroniumbromid in der Muttermilch. In der Muttermilch von Ratten wurden nicht signifikante Spiegel von Rocuroniumbromid gefunden. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Rocuroniumbromid Tamarang bei stillenden Frauen vor. Andere Arzneimittel dieser Stoffgruppe werden nur in geringem Maße über die Muttermilch ausgeschieden und vom gestillten Kind resorbiert. Rocuroniumbromid Tamarang sollte stillenden Frauen nur dann verabreicht werden, wenn es der behandelnde Arzt nach Risikoabwägung für indiziert hält.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Rocuroniumbromid hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wird empfohlen, in den ersten 24 Stunden nach einer vollständigen Erholung der neuromuskulären Blockade durch Rocuroniumbromid keine Maschinen zu bedienen und nur in Begleitung am Straßenverkehr teilzunehmen.

4.8 Nebenwirkungen
Die Nebenwirkungshäufigkeit ist in folgende Kategorien eingeteilt:
Sehr häufig: ≥ 1/10
Häufig: ≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich: ≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten: ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten: < 1/10.000
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.
Die häufigsten Nebenwirkungen sind Schmerzen/Reaktionen an der Injektionsstelle, Veränderungen der Vitalfunktionen und verlängerte neuromuskuläre Blockade. Am häufigsten nach der Markteinführung gemeldete schwerwiegende Nebenwirkungen sind anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen und damit verbundene Symptome.
Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: Anaphylaktische Reaktion, z.B. “anaphylaktischer Schock”, Anaphylaktoide Reaktion, z.B. “anaphylaktoider Schock”, Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems
Sehr selten: Schlaffe Lähmung
Herzerkrankungen
Sehr selten: Tachykardie
Gefäßerkrankungen
Sehr selten: Hypotonie, Kreislaufkollaps und Schock, Hautrötung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Sehr selten: Bronchospasmus
Nicht bekannt: Apnoe, Ateminsuffizienz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Sehr selten: Ausschlag (Rash), erythematöser Ausschlag, Angioödem, Urtikaria, Juckreiz, Exanthem.
Erkrankungen der Skelettmuskulatur
Nicht bekannt: Muskuläre Schwäche, Steroidmyopathie (siehe Abschnitt 4.4).
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr häufig: Schmerzen/Reaktion an der Injektionsstelle
Sehr selten: Gesichtsödeme
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
Sehr selten: Verlängerte neuromuskuläre Blockade, verzögerte Erholung von der Narkose, Atemwegskomplikationen bei der Narkose.
Anaphylaxie
Schwere anaphylaktische Reaktionen auf Muskelrelaxanzien einschließlich Rocuroniumbromid Tamarang wurden sehr selten berichtet. Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen sind: Bronchospasmus, kardiovaskuläre Veränderungen (z. B. Hypotonie, Tachykardie, Kreislaufkollaps und -schock) und Veränderungen der Haut (z. B. Angioödem, Urtikaria). Diese Reaktionen waren in manchen Fäl-

len tödlich. Da die Reaktionen sehr schwerwiegend sein können, sollte immer mit dem Auftreten gerechnet und die nötigen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.
Da Muskelrelaxanzien sowohl lokal an der Injektionsstelle als auch systemisch eine Histaminfreisetzung bewirken können, sollte bei Anwendung dieser Arzneimittel immer die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass Juckreiz und erythematöse Reaktionen an der Injektionsstelle und/oder generalisierte histaminoide (anaphylaktoide) Reaktionen auftreten (siehe auch anaphylaktische Reaktionen oben).
In klinischen Studien wurde nach rascher Bolusgabe von 0,3–0,9 mg/kg Rocuroniumbromid nur ein geringfügiger Anstieg der mittleren Plasmahistaminspiegel beobachtet.
Verlängerte neuromuskuläre Blockade
Die häufigste Nebenwirkung nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien ist die Verlängerung der pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels über die benötigte Zeitspanne hinaus. Sie kann von einer Skelettmuskelschwäche bis hin zu einer starken und langdauernden Skelettmuskellähmung mit Ateminsuffizienz oder Apnoe reichen.
Myopathie
Es wurde von Myopathien nach Anwendung unterschiedlicher neuromuskulärer Blocker in Kombination mit Corticosteroiden auf Intensivstationen berichtet.
Reaktionen an der Injektionsstelle
Von Schmerzen bei der Injektion während der Blitzeinleitung der Anästhesie wurde berichtet, besonders wenn der Patient das Bewusstsein noch nicht verloren hat und insbesondere wenn Propofol bei der Einleitung angewendet wurde. In klinischen Studien wurde Injektionsschmerz bei 16 % der Patienten beobachtet, die einer Blitzeinleitung unter Propofol unterzogen wurden, und bei weniger als 0,5 % der Patienten mit einer Blitzeinleitung unter Fentanyl/Thiopental.

4.9 Überdosierung
Im Fall einer Überdosierung und verlängerten neuromuskulären Blockade sollte der Patient künstlich weiterbeatmet und sediert werden und zu Beginn der Spontanerholung einen Acetylcholinesterase-Inhibitor (z. B. Neostigmin, Edrophonium, Pyridostigmin) in ausreichender Dosis erhalten. Falls trotz der Verabreichung eines Acetylcholinesterase-Inhibitors die neuromuskulären Effekte von Rocuroniumbromid Tamarang nicht aufgehoben werden, muss die Beatmung fortgesetzt werden bis die Spontanatmung wieder einsetzt. Wiederholte Gaben von Acetylcholinesterase-Inhibitoren können gefährlich sein.
In Tierstudien trat eine schwere Depression der Herz-Kreislauf-Funktion, die schließlich zum Herzversagen führte, erst dann ein, wenn kumulative Dosen von 750 x ED_{90} (135 mg/kg Rocuroniumbromid) gegeben wurden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskelrelaxanzien, peripher wirkende Mittel, andere quartäre Ammonium-Verbindungen
ATC-Code: M03A C09
Wirkmechanismus
Rocuroniumbromid Tamarang (Rocuroniumbromid) ist ein mittellang wirkendes, nicht-depolarisierendes Muskelrelaxans mit raschem Wirkungseintritt, das alle typischen pharmakologischen Wirkungen dieser Arzneimittelklasse (curarewirksame Gruppe) besitzt. Es hat eine kompetitive Wirkung im Bereich der cholinergen Nikotin-Rezeptoren an der motorischen Endplatte. Dieser Effekt wird durch Acetylcholinesterase-Inhibitoren wie Neostigmin, Edrophonium und Pyridostigmin antagonisiert.
Pharmakodynamische Effekte
Die ED_{90} (die erforderliche Dosis, um eine Reizantwort des Daumens nach Stimulation des Nervus ulnaris zu 90 % zu unterdrücken) bei intravenöser Anästhesie liegt bei ungefähr 0,3 mg/kg Rocuroniumbromid. Die ED_{95} bei Kleinkindern ist niedriger als bei Erwachsenen und Kindern (0,25 mg/kg, 0,35 mg/kg bzw. 0,40 mg/kg).
Die klinische Wirkungsdauer (Zeitraum bis zur Spontanerholung auf 25 % der initialen Reizantwort) beträgt bei 0,6 mg/kg Rocuroniumbromid 30–40 Minuten. Die Gesamtwirkungsdauer (Zeitraum bis zur Spontanerholung auf 90 % der initialen Reizantwort) beläuft sich auf 50 Minuten. Die mittlere Dauer der Spontanerholung der Reizantwort von 25 auf 75 % (Erholungsindex) beträgt nach einer Bolusdosis von 0,6 mg/kg Rocuroniumbromid 14 Minuten. Bei niedrigeren Dosen von 0,3–0,45 mg/kg Rocuroniumbromid (1–1½ x ED_{90}) ist die Zeit bis zum Wirkungseintritt verzögert und die Wirkungsdauer verkürzt (13 – 26 Minuten). Bei hohen Dosen von 2 mg/kg beträgt die Wirkungsdauer 110 Minuten.
Intubation während einer routinemäßigen Anästhesie
Innerhalb von 60 Sekunden nach intravenöser Gabe von 0,6 mg/kg Rocuroniumbromid (2 x ED_{90} unter intravenöser Anästhesie) bestehen bei fast allen Patienten geeignete Bedingungen für die Intubation,

bei 80 % sind die Intubationsbedingungen ausgezeichnet. Innerhalb von 2 Minuten ist eine für alle Anwendungsgebiete ausreichende allgemeine Muskelrelaxation erreicht. Nach Verabreichung von 0,45 mg/kg Rocuroniumbromid bestehen nach 90 Sekunden akzeptable Bedingungen für die Intubation.

Blitzeinleitung

In klinischen Untersuchungen wurden während einer Blitzeinleitung der Anästhesie mit 1,0 mg/kg Rocuroniumbromid bei gleichzeitiger Anwendung mit Propofol oder Fentanyl/Thiopental geeignete Intubationsbedingungen innerhalb von 60 Sekunden bei 93 % bzw. 96 % der Patienten festgestellt, bei 70 % waren die Bedingungen ausgezeichnet. Die klinische Wirkungsdauer nach dieser Dosis beträgt bis zu einer Stunde; innerhalb dieser Zeit kann die neuromuskuläre Blockade sicher antagonisiert werden. Mit einer Dosis von 0,6 mg/kg Rocuroniumbromid wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Propofol oder Fentanyl/Thiopental geeignete Intubationsbedingungen innerhalb von 60 Sekunden bei 81 % bzw. bei 75 % der Patienten erreicht. Bei höheren Dosen als 1,0 mg Rocuroniumbromid pro kg Körpergewicht werden die Intubationsbedingungen nicht wesentlich verbessert; die Wirkungsdauer ist jedoch verlängert. Höhere Dosen als 4 x ED90 wurden nicht untersucht.

Spezielle Patientengruppen

Bei Kleinkindern und Kindern ist die mittlere Anschlagszeit bei einer Intubationsdosis von 0,6 mg/kg geringfügig kürzer als bei Erwachsenen. Die Dauer der Blockade und die Zeit bis zur Erholung sind bei Kindern in der Regel kürzer als bei Kleinkindern und Erwachsenen.

Bei geriatrischen Patienten und bei Patienten mit Leber- und/oder Nierenerkrankungen ist die mittlere klinische Wirkungsdauer nach Erhaltungsdosen von 0,15 mg/kg Rocuroniumbromid unter Enfluran- oder Isofluran-Narkose etwas länger (ungefähr 20 Minuten) als bei Patienten ohne Beeinträchtigung von exkretorischen Organfunktionen unter intravenöser Anästhesie (ungefähr 13 Minuten). Ein kumulativer Effekt (progressiver Anstieg der Wirkungsdauer) bei wiederholter Erhaltungsdosis in der empfohlenen Höhe wurde nicht beobachtet.

Intensivstation

Der Einsatz von Rocuronium auf Intensivstationen wurde in 2 offenen Studien untersucht. Insgesamt 95 erwachsene Patienten erhielten eine Initialdosis von 0,6 mg Rocuroniumbromid pro kg Körpergewicht, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 0,2 - 0,5 mg/kg/h während der ersten Stunde der Anwendung sobald die Zuckungsamplitude 10% erreicht hatte oder bei erneutem Auftreten von 1 bis 2 Reizantworten auf eine Train-of-four-stimulation (TOF). Die Dosierung wurde individuell abgestimmt. In den folgenden Stunden wurde die Dosierung unter regelmäßiger Kontrolle der TOF Stimulation verringert. Die Anwendung über einen Zeitraum von bis zu 7 Tagen wurde untersucht.

Eine ausreichende neuromuskuläre Blockade wurde erreicht, jedoch wurde eine hohe Variabilität der Infusionsgeschwindigkeit pro Stunde zwischen Patienten beobachtet sowie eine verlängerte Erholung von der neuromuskulären Blockade.

Der Zeitraum bis zur Erholung des Train-of-four-Verhältnisses auf 0,7 korreliert nicht signifikant mit der Gesamtdauer der Rocuroniuminfusion.

Nach einer Dauerinfusion über 20 Stunden oder darüber beträgt der mediane (Bereich) Zeitraum zwischen der Wiederkehr von T2 der Train-of-four-Stimulation und der Erholung des Train-of-four-Verhältnisses auf 0,7 zwischen 0,8 und 12,5 Stunden bei Patienten ohne multiples Organversagen und 1,2 – 25,5 Stunden bei Patienten mit multiplem Organversagen.

Kardiovaskuläre Operationen

Bei Patienten, bei denen eine kardiovaskuläre Operation vorgesehen ist, treten die häufigsten kardiovaskulären Veränderungen bei Eintritt der maximalen Blockade nach 0,6–0,9 mg/kg Rocuroniumbromid auf. Diese Veränderungen umfassen eine leichte, klinisch unbedeutende Zunahme der Herzfrequenz um bis zu 9 % und einen Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks um bis zu 16 % der Kontrollwerte.

Aufhebung der neuromuskulären Blockade

Durch Verabreichung von Acetylcholinesterase-Inhibitoren (Neostigmin, Pyridostigmin oder Edrophonium) bei Wiederauftreten von T_2 bei der Train-of-four-Stimulation oder bei den ersten Anzeichen einer klinischen Erholung wird die Wirkung von Rocuroniumbromid Tamarang antagonisiert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Injektion einer einzelnen Bolusdosis von Rocuroniumbromid erfolgt der zeitliche Verlauf der Plasmakonzentration in drei exponentiellen Phasen. Bei gesunden Erwachsenen beträgt die mittlere (95 % Konfidenzintervall) Eliminations-Halbwertzeit 73 (66-80) Minuten, das (apparente) Verteilungsvolumen unter Steady-State-Bedingungen beträgt 203 (193-214) ml/kg und die Plasma-Clearance beträgt 3,7 (3,5-3,9) ml/kg/min.

Die Plasma-Clearance bei geriatrischen Patienten und Patienten mit Niereninsuffizienz ist im Vergleich zu derjenigen bei jüngeren Patienten mit normaler Nierenfunktion leicht verringert. Bei Patienten mit Lebererkrankung ist die mittlere Eliminationshalbwertzeit um 30 Minuten verlängert und die mittlere

Plasma-Clearance ist um 1 ml/kg/min verringert (siehe auch Abschnitt 4.2).
Bei Kleinkindern (28 Tage bis 23 Monate) ist das apparente Verteilungsvolumen im Steady State im Vergleich zu Erwachsenen und Kindern (2 bis 11 Jahre) erhöht. Bei älteren Kindern (3 bis 8 Jahre) ist im Vergleich zu Erwachsenen, jüngeren Kindern und Kleinkindern eine Tendenz zu einer höheren Clearance und einer kürzeren Eliminationshalbwertszeit (etwa 20 Minuten) zu erkennen.
Bei Anwendung als Dauerinfusion zur Erleichterung der künstlichen Beatmung über einen Zeitraum von 20 Stunden oder darüber sind die mittlere Eliminationshalbwertzeit und das mittlere (apparente) Verteilungsvolumen im Steady State erhöht. In kontrollierten klinischen Studien zu Art und Ausmaß des (multiplen) Organversagens und individuellen Patientencharakteristika zeigte sich eine starke Variabilität zwischen den Patienten. Bei Patienten mit Multiorganversagen fanden sich eine mittlere (± SD) Eliminationshalbwertzeit von 21,5 (± 3,3) Stunden, ein (apparentes) Verteilungsvolumen im Steady State von 1,5 (± 0,8) l kg-1 und eine Plasma-Clearance von 2,1 (± 0,8) ml/kg/min (siehe Abschnitt 4.2).
Rocuronium wird im Urin und der Galle ausgeschieden. Die Exkretion im Urin erreicht 40 % innerhalb 12–24 Stunden. Nach Injektion einer radioaktiv markierten Dosis von Rocuroniumbromid betrug die Exkretion der markierten Substanz im Durchschnitt 47 % im Urin und 43 % in den Faeces nach 9 Tagen. Ungefähr 50 % wurde als Muttersubstanz nachgewiesen. Im Plasma wurden keine Metabolite nachgewiesen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zur chronischen Toxizität von Rocuroniumbromid wurden keine Studien durchgeführt.
Mutagenitätsstudien in vivo und in vitro ergaben kein mutagenes Potenzial von Rocuroniumbromid.
Karzinogenitätsstudien wurden mit Rocuroniumbromid nicht durchgeführt.
Studien mit subpharmakologischen, intravenös verabreichten Dosen Rocuroniumbromid bei Ratten während der Organogenese ergaben keine Hinweise auf embryonale Letalität, teratologische Veränderungen oder Wachstumshemmung der Feten. Rocuroniumbromid Tamarang passiert bei der Ratte die Plazenta in begrenztem Ausmaß und ist in geringen Mengen in der Milch zu finden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumacetat-Trihydrat
Natriumchlorid
Essigsäure 99% (zur pH-Einstellung)
Essigsäure 30% (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Physikalische Inkompatibilitäten bestehen für Rocuroniumbromid Tamarang, wenn es Lösungen mit folgenden Arzneimitteln zugesetzt wird: Amoxicillin, Amphotericin, Azathioprin, Cefazolin, Cloxacillin, Dexamethason, Diazepam, Enoximon, Erythromycin, Famotidin, Furosemid, Hydrocortison-Natriumsuccinat, Insulin, Intralipid, Methohexiton, Methylprednisolon, Prednisolon-Natriumsuccinat, Thiopental, Trimethoprim und Vancomycin.
Rocuroniumbromid Tamarang darf nur mit den in Abschnitt 6.6 genannten Infusionslösungen gemischt werden.
Wird Rocuroniumbromid Tamarang über denselben Infusionsschlauch verabreicht wie Arzneimittel, deren Inkompatibilität mit Rocuroniumbromid Tamarang bekannt ist oder deren Kompatibilität mit Rocuroniumbromid Tamarang nicht nachgewiesen ist, ist es wichtig, dass der Infusionsschlauch zwischen der Verabreichung von Rocuroniumbromid Tamarang und der Verabreichung solcher Arzneimittel ausreichend gespült wird (z. B. mit Natirumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Infusionslösung).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Geöffnete Durchstechflasche: Das Arzneimittel sollte unmittelbar nach Öffnen der Durchstechflasche verwendet werden.
Nach der Verdünnung:
Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität der mit einer Infusionslösung verdünnten Lösung (siehe Abschnitt 6.6) wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen Lagerungsdauer und -bedingungen der verdünnten Lösung bis zum Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders. Sie liegen normalerweise bei bis zu 24 Stunden bei 2 bis 8 °C, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2–8 °C).

Nicht einfrieren.
Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Rocuroniumbromid Tamarang kann außerhalb des Kühlschranks bei einer Raumtemperatur von bis zu 25 °C maximal bis zu 12 Wochen aufbewahrt werden, danach ist das Arzneimittel zu entsorgen. Das Arzneimittel darf nicht wieder im Kühlschrank gelagert werden, sollte es bereits außerhalb des Kühlschranks gelagert worden sein.
Aufbewahrung nach Öffnen bzw. Verdünnen siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus klarem, farblosem Glas (Typ I), verschlossen mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und einer Bördelkappe aus Polypropylen.
Durchstechflaschen mit 5 ml und 10 ml

Packungsgrößen:

10 x 5 ml
12 x 5 ml
(6 x 10) x 5 ml
10 x 10 ml
(2 x 10) x 10 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Kompatibilität mit folgenden Infusionslösungen wurde durch Kompatibilitätsstudien mit nominalen Konzentrationsmengen von Rocuronium Tamarang 0,5 mg/ml und 2,0 mg/ ml nachgewiesen: Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%)-Infusionslösung, Glucose 50 mg/ml (5%)-Infusionslösung, Glucose 50 mg/ml (5%)-Infusionslösung in Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%)-Infusionslösung und Ringer-Laktat-Lösung. Die Anwendung der Lösung sollte sofort nach dem Verdünnen beginnen und innerhalb von 24 Stunden abgeschlossen sein.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Tamarang, S.A.
Balmes, 84°;4° 2ª
08008 Barcelona
Spanien

8. Zulassungsnummer

1–29074

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

24. März 2010 / 22. Oktober 2014

10. Stand der Information

September 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.