

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rocuronio Pfizer 10 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni ml di Rocuronio Pfizer contiene 10 mg di bromuro di rocuronio.

Ogni flaconcino da 5 ml contiene 50 mg di bromuro di rocuronio

Ogni flaconcino da 10 ml contiene 100 mg di bromuro di rocuronio.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni flaconcino da 5 ml di Rocuronio Pfizer contiene 7,8 mg di sodio.

Ogni flaconcino da 10 ml di Rocuronio Pfizer contiene 15,6 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti si veda il paragrafo 6.1

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile/per infusione

Soluzione trasparente, da incolore a giallo-arancione

pH della soluzione compreso tra 3,8 e 4,2

Osmolarità: 256-312 mOsmol/kg

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Rocuronio Pfizer è indicato in pazienti adulti e pediatrici (da neonati a termine ad adolescenti [da 0 a <18 anni]) come coadiuvante in anestesia generale per facilitare l'intubazione endotracheale durante l'induzione standard ed ottenere il rilassamento dei muscoli scheletrici nel corso dell'intervento chirurgico.

Negli adulti Rocuronio Pfizer è inoltre indicato per facilitare l'intubazione endotracheale durante l'induzione in sequenza rapida e come coadiuvante nelle unità di terapia intensiva (ICU) per facilitare l'intubazione e la ventilazione meccanica di breve durata (vedere anche i paragrafi 4.2 e 5.1).

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

##### Posologia

Come per gli altri miorilassanti, la somministrazione di Rocuronio Pfizer deve essere praticata o supervisionata soltanto da un medico esperto che conosca l'azione e le modalità di uso di questi farmaci.

Come per gli altri miorilassanti, il dosaggio di Rocuronio Pfizer deve essere stabilito per ogni paziente. Nello stabilire la dose devono essere prese in considerazione il tipo di anestesia, la durata prevista dell'intervento, il metodo di sedazione e la durata prevista della ventilazione meccanica, la possibile interazione con altri farmaci che vengono somministrati in concomitanza e le condizioni del paziente.

Si consiglia l'uso di una tecnica di monitoraggio neuromuscolare adeguata per valutare il blocco neuromuscolare e il recupero.

### **Interventi chirurgici**

Gli anestetici per inalazione potenziano l'effetto di blocco neuromuscolare indotto da Rocuronio Pfizer.

Questo potenziamento diventa clinicamente rilevante nel corso dell'anestesia, quando le sostanze volatili hanno raggiunto le concentrazioni tissutali necessarie per questa interazione. Di conseguenza, gli aggiustamenti posologici con Rocuronio Pfizer devono essere fatti somministrando dosi di mantenimento più piccole ad intervalli meno frequenti o usando velocità di infusione inferiori in caso di interventi di lunga durata (oltre 1 ora) in anestesia inalatoria (si veda il paragrafo 4.5).

### **Adulti**

Negli adulti le seguenti dosi consigliate possono essere usate come guida generale per l'intubazione endotracheale, per il miorilassamento in interventi di durata da breve a lunga e per l'impiego nelle unità di terapia intensiva.

#### Intubazione endotracheale

La dose standard per l'intubazione durante l'anestesia standard è pari a 0,6 mg/Kg di peso corporeo di Rocuronio Pfizer che in quasi tutti i pazienti è sufficiente ad instaurare entro 60 secondi le condizioni adatte per l'intubazione. Per facilitare l'intubazione endotracheale durante l'induzione dell'anestesia in sequenza rapida si consiglia una dose pari a 1,0 mg/kg di peso corporeo di Rocuronio Pfizer che in quasi tutti i pazienti è sufficiente ad instaurare entro 60 secondi le condizioni adatte per l'intubazione. Se per l'induzione dell'anestesia in sequenza rapida si somministra Rocuronio Pfizer alla dose di 0,6 mg/kg di peso corporeo, si raccomanda di attendere 90 secondi prima di intubare il paziente.

Per l'impiego di Rocuronio Pfizer durante l'induzione dell'anestesia in sequenza rapida nelle pazienti sottoposte al taglio cesareo, si veda il paragrafo 4.6.

#### Dosi di mantenimento

La dose di mantenimento raccomandata di Rocuronio Pfizer è pari a 0,15 mg/Kg di peso corporeo; in caso di anestesia inalatoria a lungo termine, la dose va ridotta a 0,075-0,1 mg/kg di peso corporeo. Le dosi di mantenimento devono essere somministrate quando l'ampiezza della risposta alla stimolazione neuromuscolare è tornata al 25% del valore di controllo, o quando sono presenti 2 o 3 risposte alla stimolazione con treno di quattro stimoli (TOF).

#### Infusione continua:

Se Rocuronio Pfizer viene somministrato in infusione continua, si raccomanda di dare una dose di carico pari a 0,6 mg/Kg di peso corporeo di Rocuronio Pfizer e, ai primi segni di recupero dal blocco neuromuscolare, di iniziarne la somministrazione per infusione. La velocità di infusione deve essere regolata in maniera tale da mantenere l'ampiezza della risposta neuromuscolare al 10% del valore di controllo o da mantenere 1 o 2 risposte alla stimolazione TOF. Negli adulti, la velocità d'infusione necessaria a mantenere il blocco neuromuscolare a questi livelli, varia da 0,3 a 0,6 mg/kg/h in caso di anestesia endovenosa e da 0,3 a 0,4 mg/kg/h nel caso dell'anestesia inalatoria.

Si raccomanda di monitorare continuamente il blocco neuromuscolare, poiché la velocità d'infusione varia da paziente a paziente e a seconda della tecnica usata per l'anestesia.

Essendo la dose individuale il monitoraggio è quindi essenziale. Le dosi suddette devono essere intese come guida.

### **Pazienti pediatrici**

Per i neonati (0-27 giorni), i lattanti (28 giorni-2 mesi), i bambini piccoli (3-23 mesi), i bambini (2-11 anni) e gli adolescenti (12-17 anni) la dose raccomandata per l'intubazione durante l'anestesia standard e la dose di mantenimento sono simili a quelle consigliate per l'adulto.

Tuttavia, la durata di azione della singola dose per l'intubazione sarà più lunga nei neonati e nei lattanti rispetto a quanto avviene nei bambini (si veda il paragrafo 5.1).

Per l'infusione continua in pediatria, salvo che nel caso dei bambini (2-11 anni), le velocità di infusione sono le stesse usate per l'adulto.

Nel caso dei bambini di età compresa fra i 2 e gli 11 anni potrebbero essere necessarie velocità di infusione superiori.

Nel caso dei bambini (2-11 anni) si consiglia pertanto di partire con la stessa velocità iniziale di infusione usata per gli adulti e quindi di regolarla successivamente in modo da mantenere l'ampiezza della risposta neuromuscolare al 10% del valore di controllo o da mantenere 1 o 2 risposte alla stimolazione TOF durante l'intervento.

Nei pazienti pediatrici l'esperienza con rocuronio per l'induzione dell'anestesia in sequenza rapida è limitata.

In questa categoria di pazienti non è raccomandato dunque l'uso di Rocuronio Pfizer per agevolare l'intubazione endotracheale durante l'induzione in sequenza rapida.

### **Pazienti geriatrici e pazienti con malattie epatiche e/o delle vie biliari e/o insufficienza renale**

La dose standard per l'intubazione dei pazienti geriatrici e di quelli con malattie epatiche e/o delle vie biliari e/o insufficienza renale durante l'anestesia di routine è pari a 0,6 mg/kg di peso corporeo di Rocuronio Pfizer. Nel caso di induzione dell'anestesia in sequenza rapida nei pazienti per i quali si prevede una durata d'azione prolungata deve essere considerata una dose da 0,6 mg/kg di peso corporeo.

Indipendentemente dalla tecnica impiegata per l'anestesia, la dose di mantenimento raccomandata per questa categoria di pazienti è compresa tra 0,075-0,1 mg/kg di peso corporeo di Rocuronio Pfizer, con una velocità di infusione compresa tra 0,3-0,4 mg/kg/h (si veda anche il paragrafo Infusione continua).

### **Pazienti sovrappeso ed obesi**

Quando il medicinale viene usato nei pazienti sovrappeso od obesi (definiti come pazienti con un peso corporeo di oltre il 30% superiore a quello ideale), il dosaggio deve essere ridotto prendendo in considerazione il peso corporeo ideale.

## **Procedure di Terapia Intensiva**

### **Intubazione endotracheale**

Per quanto riguarda l'intubazione endotracheale, si faccia riferimento alle medesime dosi sopra indicate a proposito degli interventi chirurgici.

### **Dosi di mantenimento**

Si raccomanda la somministrazione di una dose di carico iniziale di Rocuronio Pfizer pari a 0,6 mg/kg di peso corporeo, seguita dall'infusione continua non appena l'ampiezza della risposta si riporta al 10% o a partire dal momento della ricomparsa di 1 o 2 risposte alla stimolazione TOF. Il dosaggio deve sempre essere titolato in relazione all'effetto osservato in ogni singolo paziente. Nei pazienti adulti, la velocità di infusione iniziale consigliata per il mantenimento di un blocco neuromuscolare dell'80-90% (presenza di 1 o 2 risposte alla stimolazione TOF) è compresa tra 0,3-0,6 mg/kg/h per la prima ora di somministrazione, e

dovrà poi essere ridotta nelle successive 6-12 ore in base alla risposta individuale. Successivamente, la dose individuale necessaria rimane relativamente costante. Da studi clinici è emersa una spiccata variabilità individuale della velocità di infusione, che varia in media da 0,2 a 0,5 mg/kg/h a seconda della natura e dell'estensione dell'insufficienza d'organo(i), dei medicinali somministrati in concomitanza e delle caratteristiche del singolo paziente. Per assicurare il controllo ottimale del paziente è fortemente raccomandato il monitoraggio della trasmissione neuromuscolare. È stata studiata la somministrazione per un periodo fino a 7 giorni.

#### Speciali popolazioni di pazienti

Rocuronio Pfizer non è raccomandato per facilitare la ventilazione meccanica in terapia intensiva nei pazienti pediatrici e geriatrici, poiché mancano dati su sicurezza ed efficacia.

#### Modo di somministrazione

Rocuronio Pfizer viene somministrato per via endovenosa sia come bolo che come infusione continua (vedere paragrafo 6.6).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al rocuronio, agli ioni bromuro o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

### **4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso**

Poiché Rocuronio Pfizer determina la paralisi dei muscoli respiratori, per i pazienti trattati con questo medicinale è indispensabile la respirazione artificiale fino a quando non si ripristina la respirazione spontanea. Come con tutti i miorilassanti, è importante prevedere le eventuali difficoltà di intubazione, specie se il medicinale viene impiegato nell'ambito di una tecnica di induzione in sequenza rapida. In caso di difficoltà di intubazione caratterizzata da necessità clinica di immediata inversione del blocco neuromuscolare indotto da rocuronio, si deve considerare l'uso di sugammadex.

Sono stati segnalati casi di curarizzazione residua con Rocuronio Pfizer come con altri miorilassanti. Onde evitare le complicanze derivanti da un'eventuale curarizzazione residua, si raccomanda di estubare il paziente soltanto dopo che questi si sia sufficientemente ripreso dal blocco neuromuscolare. I pazienti anziani (di età uguale o superiore a 65 anni) possono essere a maggiore rischio di curarizzazione residua. Occorre inoltre considerare altri fattori (per es. le eventuali interazioni farmacologiche o le condizioni del paziente) in grado di provocare una curarizzazione residua dopo l'estubazione in fase postoperatoria. Qualora non faccia già parte della normale prassi clinica, si consideri l'uso di agenti antagonizzanti (come sugammadex o inibitori dell'acetilcolinesterasi), specie nei casi in cui è più probabile il verificarsi di una curarizzazione residua.

È essenziale accertarsi che il paziente respiri spontaneamente, profondamente e regolarmente prima di lasciarlo da solo dopo l'anestesia. Possono insorgere reazioni anafilattiche dopo la somministrazione di agenti bloccanti neuromuscolari. Devono essere sempre prese le necessarie precauzioni per trattare tali reazioni. Specie nel caso di precedenti reazioni anafilattiche agli agenti bloccanti neuromuscolari, devono essere adottate precauzioni particolari dal momento che sono stati segnalati casi di allergie crociate ai miorilassanti.

In generale, a seguito della somministrazione a lungo termine di miorilassanti in Unità di Terapia Intensiva sono state osservate paralisi prolungata e/o debolezza dei muscoli

scheletrici. Onde evitare il possibile prolungamento del blocco neuromuscolare e/o il sovradosaggio, in corso di somministrazione di miorilassanti è fortemente raccomandato il monitoraggio della trasmissione neuromuscolare. I pazienti devono inoltre ricevere un'adeguata analgesia e sedazione. La dose dei miorilassanti deve poi essere titolata in base alla risposta individuale da o sotto la supervisione di un medico esperto che conosca l'azione di tali medicinali e le appropriate tecniche di monitoraggio neuromuscolare.

È stata regolarmente segnalata l'insorgenza di miopatia a seguito della somministrazione a lungo termine di altri miorilassanti non depolarizzanti in Unità di Terapia Intensiva, in associazione alla terapia con corticosteroidi. Pertanto, nei pazienti trattati con corticosteroidi e miorilassanti, si deve limitare il più possibile il periodo di impiego di questi ultimi.

Se per l'intubazione viene usato suxametonio, la somministrazione di Rocuronio Pfizer deve essere rinviata fino a quando il paziente non si è clinicamente ripreso dal blocco neuromuscolare indotto dal suxametonio.

### **Le proprietà farmacocinetiche e/o farmacologiche di Rocuronio Pfizer possono essere influenzate dalle seguenti condizioni:**

#### Malattie epatiche e/o delle vie biliari e insufficienza renale

Dal momento che il rocuronio viene escreto con le urine e con la bile, esso deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche e/o biliari clinicamente significative e/o con insufficienza renale. In questi pazienti è stato osservato un prolungamento dell'azione del bromuro di rocuronio con dosi da 0,6 mg/kg di peso corporeo.

#### Prolungato tempo di circolo

Condizioni associate ad un prolungato tempo di circolo quali malattie cardiovascolari, età avanzata e stato edematoso che comportano un aumento del volume di distribuzione, possono contribuire ad un prolungamento del tempo di latenza. Anche la durata d'azione può risultare prolungata per via della ridotta clearance plasmatica.

#### Malattie neuromuscolari

Al pari degli altri miorilassanti, Rocuronio Pfizer deve essere usato con estrema cautela in pazienti con malattie neuromuscolari o dopo poliomielite, poiché in questi casi la risposta ai miorilassanti può essere considerevolmente alterata. L'ampiezza e l'orientamento di questa alterazione possono variare notevolmente. Poiché nei pazienti affetti da miastenia grave o sindrome miastenica (Eaton-Lambert), la somministrazione di piccole dosi di Rocuronio Pfizer può produrre un effetto profondo, il medicinale deve essere titolato in base alla risposta ottenuta.

#### Ipotermia

Durante interventi chirurgici in condizioni di ipotermia, l'effetto di blocco neuromuscolare indotto da Rocuronio Pfizer aumenta di intensità e durata.

#### Obesità

Al pari di altri medicinali miorilassanti, Rocuronio Pfizer può indurre, nei pazienti obesi, un prolungamento della durata d'azione e del tempo di recupero spontaneo quando le dosi somministrate vengono calcolate sulla base del peso corporeo effettivo.

#### Ustioni

Dal momento che i pazienti ustionati possono sviluppare resistenza ai miorilassanti non depolarizzanti, si raccomanda la titolazione del dosaggio in base alla risposta osservata.

#### Trattamento con sali di magnesio della tossiemia

L'inversione del blocco neuromuscolare indotto da miorilassanti può essere inibita o insoddisfacente nei pazienti che assumono sali di magnesio per tossiemia in gravidanza, poichè i sali di magnesio potenziano il blocco neuromuscolare. Pertanto, in queste pazienti il dosaggio di rocuronio deve essere diminuito e somministrato a dosi scalari in base alla risposta muscolare stimolatoria.

#### Condizioni che possono aumentare gli effetti di Rocuronio Pfizer

Ipotassiemia (per es. dopo gravi episodi di vomito, diarrea e terapia con diuretici), ipermagnesemia, ipocalcemia (dopo trasfusioni massive), ipoproteinemia, disidratazione, acidosi, ipercapnia, cachessia.

E' dunque necessario correggere, se possibile, gravi stati di squilibrio elettrolitico, di alterazione del pH ematico o di disidratazione.

Ogni ml contiene 1,56 mg di sodio. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazioni**

I seguenti medicinali hanno evidenziato un'influenza sull'intensità e/o sulla durata d'azione dei medicinali miorilassanti non depolarizzanti:

##### **Effetto di altri medicinali su Rocuronio Pfizer**

###### Potenziamento dell'effetto

- Gli anestetici alogenati volatili (ad es. alotano, enflurano, metossiflurano) potenziano il blocco muscolare indotto da Rocuronio Pfizer. L'effetto diviene evidente solamente con le dosi di mantenimento (si veda il paragrafo 4.2). E' anche possibile che venga inibita l'azione antagonizzante del blocco degli inibitori dell'acetilcolinesterasi.
- Dopo l'intubazione con suxametonio (si veda il paragrafo 4.4).
- Elevate dosi di tiopentale, metoesital, chetamina, fentanil, gammaidrossi-butirato, etomidate e propofol.
- Altri agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti.
- L'assunzione concomitante a lungo termine di corticosteroidi e di Rocuronio Pfizer nelle Unità di Terapia Intensiva può indurre miopatia o un prolungamento della durata del blocco neuromuscolare (si vedano i paragrafi 4.4 e 4.8).

###### *Altri farmaci*

- Antibiotici: aminoglicosidi, lincosamidi (ad es. lincomicina e clindamicina) antibiotici polipeptidici, antibiotici acilaminopenicilliniche, tetracicline, dosi elevate di metronidazolo.  
- Diuretici, chinidina e il suo isomero chinina, sali di magnesio, agenti bloccanti del canale del calcio, sali di litio, anestetici locali (lidocaina e.v., bupivacaina per via epidurale) e somministrazione acuta di fenitoina e  $\beta$ -bloccanti.

Sono stati segnalati casi di ricurarizzazione a seguito della somministrazione postoperatoria di: aminoglicosidi, lincosamidi, antibiotici polipeptidici e acilaminopenicillini, chinidina, chinina e sali di magnesio (si veda il paragrafo 4.4).

###### Diminuzione dell'effetto

- Precedente somministrazione cronica di fenitoina o carbamazepina
- Inibitori delle proteasi (gabexato, ulinastatina)
- Cloruro di calcio, cloruro di potassio
- Noradrenalina, azatioprina (solo effetto transitorio e limitato), teofillina
- Neostigmina, edrofonio, piridostigmina, derivati aminopiridinici.

#### Effetto variabile

- La somministrazione di altri miorilassanti non depolarizzanti in associazione ad Rocuronio Pfizer può indurre l'attenuazione o il potenziamento del blocco neuromuscolare, a seconda dell'ordine con cui vengono somministrati e del tipo di miorilassante impiegato.
- La somministrazione di suxametonio successiva a quella di Rocuronio Pfizer può dar luogo al potenziamento o all'attenuazione dell'effetto di blocco neuromuscolare indotto da Rocuronio Pfizer.

#### Effetto di Rocuronio Pfizer su altri medicinali

L'associazione di Rocuronio Pfizer e lidocaina può indurre una riduzione del tempo di latenza della lidocaina.

#### Pazienti pediatrici

Non sono stati condotti formali studi di interazione. Le interazioni per gli adulti e le relative avvertenze speciali e precauzioni d'impiego sopra riportate (vedere il paragrafo 4.4) devono essere tenute in considerazione anche per i pazienti pediatrici.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione al bromuro di rocuronio in gravidanza. Da studi su animali non emergono effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo postnatale. È necessaria cautela nel prescrivere Rocuronio Pfizer a donne in stato di gravidanza.

#### Taglio cesareo

Nelle pazienti sottoposte a taglio cesareo, Rocuronio Pfizer può essere impiegato come parte della tecnica di induzione in sequenza rapida, a condizione che non si prevedano difficoltà di intubazione e che venga somministrata una dose sufficiente di anestetico oppure dopo aver eseguito l'intubazione facilitata con suxametonio.

Rocuronio Pfizer somministrato in dosi pari a 0,6 mg/kg di peso corporeo, si è dimostrato sicuro nelle partorienti sottoposte a taglio cesareo. Rocuronio Pfizer non influisce sul punteggio di Apgar, sul tono muscolare fetale o sull'adattamento cardiorespiratorio. L'analisi del sangue del cordone ombelicale indica che il bromuro di rocuronio attraversa la placenta solo in minima parte senza dar luogo ad effetti clinici avversi osservabili a carico del neonato.

Nota 1: sono state studiate dosi pari a 1,0 mg/kg di peso corporeo nell'induzione dell'anestesia in sequenza rapida, ma non nelle pazienti sottoposte a taglio cesareo. Pertanto, in questa categoria di pazienti si consiglia di utilizzare solo una dose da 0,6 mg/kg di peso corporeo.

Nota 2: la reversibilità del blocco neuromuscolare indotto dai miorilassanti può essere inibita o non soddisfacente nelle pazienti trattate con sali di magnesio per tossiemia gravidica, poiché i sali di magnesio aumentano il blocco neuromuscolare. Pertanto, in queste pazienti la dose di Rocuronio Pfizer deve essere ridotta ed attentamente adattata in relazione alla risposta alla stimolazione.

#### Allattamento

Non è noto se Rocuronio Pfizer venga escreto nel latte umano. Studi condotti su animali hanno riscontrato concentrazioni insignificanti di Rocuronio Pfizer nel latte della madre. Rocuronio Pfizer deve essere somministrato alle donne che allattano soltanto se il medico ritiene che i benefici superino i rischi.

## Fertilità

Non vi sono dati relativi agli effetti di bromuro di rocuronio sulla fertilità.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Rocuronio influenza la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Non è raccomandato utilizzare macchinari potenzialmente pericolosi o di guidare l'automobile nell'arco delle prime 24 ore dal pieno recupero dall'azione di blocco neuromuscolare di rocuronio bromuro.

Dal momento che Rocuronio Pfizer viene usato come coadiuvante in anestesia generale, per i pazienti ambulatoriali devono essere osservate le stesse precauzioni adottate in seguito ad anestesia generale.

### **4.8 Effetti indesiderati**

La frequenza degli effetti indesiderati è classificata nelle seguenti categorie:

Non comune/raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/100$ ); Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Le reazioni avverse al medicinale osservate più comunemente comprendono dolore/reazione nel sito di iniezione, cambiamenti dei segni vitali e prolungato blocco neuromuscolare.

Le reazioni avverse al medicinale osservate più comunemente successivamente all'immissione in commercio comprendono reazioni anafilattiche e anafilattoidi e sintomi correlati. Vedere anche le spiegazioni in fondo alla tabella.

Classe Sistema e Organo MedDRA	Terminologia MedDRA preferita <sup>1</sup>	
	Non comune/ Raro <sup>2</sup> ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/100$ )	Molto raro ( $< 1/10.000$ )
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità Reazione anafilattica Reazione anafilattoide Shock anafilattico Shock anafilattoide
Patologie del sistema nervoso		Paralisi flaccida
Patologie cardiache	Tachicardia	
Patologie vascolari	Ipotensione	Collasso e shock circolatorio Vampate
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Broncospasmo
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Edema angioneurotico Orticaria Rash Rash cutaneo eritematoso
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Debolezza muscolo-scheletrica <sup>3</sup> Miopatia steroidea <sup>3</sup>



Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Farmaco inefficace Effetto del medicinale/Risposta terapeutica diminuita Effetto del medicinale/Risposta terapeutica aumentata Reazioni in sede di iniezione Dolore in sede di iniezione	Edema facciale
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Blocco neuromuscolare prolungato Risveglio ritardato dall'anestesia	Complicazione respiratoria di anestesia

<sup>1</sup>Le frequenze sono delle stime ricavate dai rapporti di sorveglianza successivi all'immissione in commercio e dai dati in letteratura generale.

<sup>2</sup>I dati di sorveglianza successivi all'immissione in commercio non riescono a generare dati precisi di incidenza. Per questo motivo, la frequenza di segnalazione è stata suddivisa in due categorie piuttosto che cinque.

<sup>3</sup>Dopo l'uso a lungo termine in terapia intensiva.

### Miopatia

Sono stati segnalati casi di miopatia in seguito all'uso di diversi medicinali miorilassanti in Unità di Terapia Intensiva in associazione a corticosteroidi (si vedano i paragrafi 4.4 e 4.5).

### Reazioni locali in sede di iniezione

Durante l'induzione dell'anestesia in sequenza rapida è stato riportato dolore in sede di iniezione, soprattutto nei casi in cui il paziente non aveva ancora completamente perso conoscenza ed in particolare quando per l'induzione è stato utilizzato il propofol. Negli studi clinici, il dolore in sede di iniezione è stato riscontrato nel 16% dei pazienti sottoposti ad induzione dell'anestesia in sequenza rapida con propofol, ed in meno dello 0,5% dei pazienti sottoposti ad induzione dell'anestesia in sequenza rapida con fentanil e tiopentale.

### Effetti di classe

#### *Reazioni anafilattiche*

Sebbene molto rare sono state descritte reazioni anafilattiche gravi ai miorilassanti, Rocuronio Pfizer compreso. Le reazioni anafilattiche/anafilattoidi sono: broncospasmo, alterazioni a livello cardiovascolare (per es. ipotensione, tachicardia, collasso circolatorio, shock) e alterazioni cutanee (per es. angioedema, orticaria). Tali reazioni hanno avuto in alcuni casi esito letale.

Considerata la possibile gravità di queste reazioni, bisogna sempre tener conto della possibilità che esse si verifichino e prendere tutte le necessarie precauzioni (vedere paragrafo 4.4).

#### *Aumenti dei livelli di istamina*

Poiché i miorilassanti possono indurre la liberazione di istamina sia a livello locale in sede di iniezione che a livello sistemico, quando si somministrano questi medicinali, si deve sempre tenere in considerazione la possibile insorgenza di prurito e reazioni eritematose nel sito d'iniezione e/o reazioni istaminoidi (anafilattoidi) generalizzate come broncospasmo e modifiche cardiovascolari ad esempio ipotensione e tachicardia. Rash, esantema, orticaria, broncospasmo e ipotensione sono stati segnalati molto raramente nei pazienti trattati con bromuro di rocuronio.

Negli studi clinici è stato osservato solo un lieve aumento dei valori medi plasmatici di istamina in seguito a rapida somministrazione in bolo di 0,3-0,9 mg /Kg di peso corporeo di bromuro di rocuronio.

### *Blocco neuromuscolare prolungato*

La reazione avversa più frequente della classe dei miorilassanti non depolarizzanti è il protrarsi dell'azione farmacologica del composto oltre il periodo di tempo necessario. Gli effetti possono andare dalla debolezza dei muscoli scheletrici fino a una profonda e prolungata paralisi degli stessi che può indurre insufficienza respiratoria o apnea.

### Pazienti pediatrici

Una meta-analisi di 11 studi clinici con pazienti pediatrici (n=704) trattati con rocuronio (fino 1 mg/kg) ha rilevato tachicardia, identificata come effetto indesiderato al medicinale, con frequenza del 1,4%.

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio e di prolungato blocco neuromuscolare, il paziente deve rimanere in ventilazione controllata e sotto sedazione. Ci sono due opzioni per l'inversione del blocco neuromuscolare:

1) Negli adulti, si può utilizzare sugammadex per l'inversione di un blocco marcato, intenso (profondo). È raccomandato un dosaggio di 16 mg/kg di peso corporeo. Dopo somministrazione di sugammadex il paziente deve essere attentamente monitorato per il ritorno controllato della funzione neuromuscolare;

2) un inibitore dell'acetilcolinesterasi (ad es. neostigmina, edrofonio, piridostigmina) può essere utilizzato ai primi segni di recupero spontaneo in dosi adeguate.

Qualora la somministrazione di anticolinesterasici non riuscisse ad antagonizzare gli effetti neuromuscolari di Rocuronio Pfizer, si deve continuare la ventilazione fino alla ripresa della respirazione spontanea. La somministrazione ripetuta di inibitori dell'acetilcolinesterasi può essere pericolosa.

In studi condotti su animali, si è osservata una grave depressione della funzionalità cardiovascolare, che ha avuto come esito il collasso cardiaco, soltanto dopo la somministrazione di una dose cumulativa pari a 750 X ED<sub>90</sub> (135 mg/kg di peso corporeo di bromuro di rocuronio).

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica (codice ATC): miorilassanti, agenti ad azione periferica.  
Codice ATC: M03AC09

### Meccanismo d'azione

Rocuronio Pfizer è un bloccante neuromuscolare non depolarizzante ad azione intermedia e breve latenza, che possiede tutte le caratteristiche farmacologiche di questa classe di farmaci (curariformi). Agisce per competizione sui recettori nicotinici per l'acetilcolina situati sulla placca motrice.

Quest'azione viene antagonizzata dagli inibitori dell'acetilcolinesterasi quali neostigmina, edrofonio e piridostigmina.

### Effetti farmacodinamici

La ED<sub>90</sub> (dose necessaria per deprimere al 90% la risposta del pollice alla stimolazione del nervo ulnare) in corso di anestesia endovenosa è pari a circa 0,3 mg/kg di peso corporeo di bromuro di rocuronio. La ED<sub>95</sub> nel lattante è inferiore a quelle dell'adulto e del bambino (rispettivamente 0,25, 0,35 e 0,40 mg/kg).

La durata clinica (tempo intercorso fino al recupero spontaneo del 25% della risposta di controllo) è pari a 30-40 minuti con 0,6 mg/kg di bromuro di rocuronio. La durata totale (tempo intercorso fino al recupero spontaneo del 90% della risposta di controllo) è pari a 50 minuti. Il tempo medio di recupero spontaneo dal 25% al 75% della risposta (indice di recupero) è di 14 minuti dopo somministrazione in bolo di 0,6 mg/kg di bromuro di rocuronio. Con dosaggi inferiori, pari a 0,3-0,45 mg/kg di peso corporeo (1-1,5 x ED<sub>90</sub>), il tempo di latenza aumenta mentre la durata d'azione diminuisce. Con dosi elevate, pari a 2 mg/kg di peso corporeo, la durata clinica è di 110 minuti.

### Intubazione durante l'anestesia di routine

Entro 60 secondi dalla somministrazione endovenosa di una dose pari a 0,6 mg/kg di peso corporeo di bromuro di rocuronio (2 x ED<sub>90</sub> in anestesia endovenosa) in quasi tutti i pazienti possono essere ottenute condizioni adeguate per l'intubazione, condizioni che nell'80% dei casi vengono giudicate eccellenti. Entro 2 minuti si instaura una completa paralisi muscolare adatta per ogni tipo di intervento chirurgico.

Dopo somministrazione di 0,45 mg/kg di peso corporeo di bromuro di rocuronio, occorrono 90 secondi per ottenere le condizioni accettabili per l'intubazione.

### Induzione in sequenza rapida

Durante l'induzione dell'anestesia in sequenza rapida, 1,0 mg/kg di peso corporeo di bromuro di rocuronio consente di ottenere entro 60 secondi le condizioni adatte per l'intubazione nel 93% e nel 96% dei pazienti anestetizzati rispettivamente con propofol o fentanil/tiopentale. Nel 70% di questi pazienti le condizioni sono valutate come eccellenti. Con questo dosaggio la durata clinica è pari a circa 1 ora, trascorsa la quale si può antagonizzare il blocco muscolare in sicurezza. Una dose pari a 0,6 mg/kg di peso corporeo di bromuro di rocuronio consente di ottenere entro 60 secondi le condizioni adatte per l'intubazione nell'81% e nel 75% dei pazienti anestetizzati rispettivamente con propofol o fentanil/tiopentale mediante la tecnica di induzione in sequenza rapida.

### Pazienti pediatrici

Il tempo di insorgenza medio nei lattanti, nei bambini piccoli e nei bambini alla dose di 0,6 mg/kg di peso corporeo usata per l'intubazione è leggermente più breve che nell'adulto. La comparazione tra gruppi di pazienti in età pediatrica ha rilevato che l'onset time nei neonati e negli adolescenti (1,0 minuti) è leggermente più lunga che nei lattanti, nei bambini piccoli e nei bambini (0,4, 0,6 e 0,8 minuti rispettivamente). Nel bambino, la durata del rilassamento e il tempo di recupero tendono ad essere più brevi rispetto al lattante e all'adulto. Nella comparazione tra gruppi di pazienti in età pediatrica ha rilevato che il tempo medio di ricomparsa della T<sub>3</sub> era prolungato nei neonati e nei lattanti (56,7 e 60,7 minuti, rispettivamente) rispetto ai bambini piccoli, bambini e adolescenti (45,5, 37,6 e 42,9 minuti, rispettivamente).

**Tempo medio (DS) d'insorgenza e durata clinica in seguito alla somministrazione di una dose\* iniziale per l'intubazione di 0,6 mg/kg di rocuronio durante l'anestesia con sevoflurano/ossido nitroso e isoflurano/ossido nitroso (mantenimento) nel gruppo PP (pazienti pediatrici)**

	Tempo per il blocco massimo ** (minuti)	Tempo per la ricomparsa della T3** (minuti)
Neonati (0-27 giorni) n=10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
Lattanti (28 giorni-2 mesi) n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52)
Bambini piccoli (3-23 mesi) n=28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n=27
Bambini (2-11 anni) n=34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
Adolescenti (12-17 anni) n=31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n=30

\* Dose di rocuronio somministrata entro 5 secondi.

\*\* Calcolato a partire dal termine della somministrazione della dose per l'intubazione di rocuronio

#### Pazienti geriatrici e pazienti con malattie epatiche e/o biliare e/o con insufficienza renale

La durata d'azione di dosi di mantenimento pari a 0,15 mg/kg di peso corporeo di bromuro di rocuronio potrebbe risultare leggermente superiore in anestesia con enflurano ed isoflurano nei pazienti geriatrici e in quelli con malattia epatica o renale (circa 20 minuti) rispetto ai pazienti privi di compromissione funzionale degli organi escretori sottoposti ad anestesia endovenosa (circa 13 minuti) (vedere paragrafo 4.2). Non sono stati osservati effetti da accumulo (progressivo aumento della durata d'azione) in seguito alla somministrazione di ripetute dosi di mantenimento consigliate.

#### Unità di Terapia Intensiva

In seguito all'infusione continua in Unità di Terapia Intensiva, il tempo necessario per ritornare a un TOF *ratio* pari a 0,7 dipende dal livello di blocco al termine dell'infusione. Dopo infusione continua per 20 o più ore il valore mediano (intervallo) del tempo intercorrente fra la ricomparsa della risposta T2 alla stimolazione TOF e il ritorno a un TOF *ratio* di 0,7 è pari a circa 1,5 (1-5) ore nei pazienti che non presentano un quadro di insufficienza multiorgano e a 4 ore (1-25) nei pazienti con insufficienza multiorgano.

#### Chirurgia cardiovascolare

Nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiovascolare sono state osservate, durante il tempo di latenza di un blocco massimo indotto dalla somministrazione di 0,6-0,9 mg/kg di peso corporeo di Rocuronio Pfizer, variazioni minime e clinicamente non significative dei più comuni parametri cardiovascolari, ovvero un aumento fino al 9% della frequenza cardiaca e fino al 16% della pressione arteriosa media rispetto ai valori di controllo.

#### Reversibilità del mio rilassamento

L'azione del rocuronio può essere antagonizzata sia con la somministrazione di sugammadex che di inibitori dell'acetilcolinesterasi, (neostigmina, piridostigmina o edrofonio). Sugammadex può essere somministrato per inversione di routine (ad un valore di 1-2 conta post tetanica fino alla ricomparsa di T2) o per inversione immediata (3 minuti dopo la somministrazione di bromuro di rocuronio).

Gli inibitori dell'acetilcolinesterasi possono essere somministrati alla ricomparsa della risposta T2 o ai primi segni di recupero clinico.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Distribuzione ed eliminazione

Dopo somministrazione per via endovenosa di una dose singola di bromuro di rocuronio in bolo, l'andamento della concentrazione plasmatica nel tempo segue tre fasi esponenziali. Nell'adulto normale, l'emivita media di eliminazione (IC al 95%) è pari a 73 (66-80) minuti, il volume (apparente) di distribuzione in condizioni di stato stazionario a 203 (193-214) ml/kg e la clearance plasmatica a 3,7 (3,5-3,9) ml/kg/min.

In caso di somministrazione come infusione continua, per facilitare la ventilazione meccanica per un periodo di tempo di 20 o più ore, l'emivita di eliminazione media e il volume di distribuzione medio (apparente) allo steady state sono aumentati. Negli studi clinici controllati è stata riscontrata un'elevata variabilità tra i pazienti, correlata alla natura e all'entità delle insufficienze d'organo (multiple) e alle singole caratteristiche dei pazienti. Nei pazienti con insufficienze d'organo multiple sono state osservate un'emivita di eliminazione media ( $\pm$ DS) di 21,5 ( $\pm$ 3,3) ore, un volume (apparente) di distribuzione allo steady state di 1,5 ( $\pm$ 0,8) l/kg-1 e una clearance plasmatica di 2,1( $\pm$ 0,8) ml/kg/min.

Rocuronio viene escreto nelle urine e nella bile. L'escrezione nelle urine raggiunge circa il 40% nell'arco di 12-24 ore. Dopo l'iniezione di una dose radiomarcata di rocuronio bromuro, l'escrezione del mezzo radiomarcato è in media del 47% nelle urine e del 43% nelle feci dopo 9 giorni. Circa il 50% viene recuperato come rocuronio bromuro.

### Biotrasformazione

Non sono stati ritrovati metaboliti nel plasma.

### Popolazione pediatrica

Il volume apparente di distribuzione nei lattanti (3-12 mesi) è maggiore rispetto ai bambini più grandi (1-8 anni) così come negli adulti. Nei bambini di età compresa tra i 3 e gli 8 anni, la clearance è maggiore e l'emivita di eliminazione è all'incirca 20 minuti in meno rispetto agli adulti e ai bambini di età inferiore ai 3 anni.

La farmacocinetica di rocuronio bromuro nei pazienti pediatrici (n=146) di età compresa tra 0 a 17 anni è stata determinata tramite analisi di popolazione dei dati farmacocinetici complessivi ottenuti in due studi clinici sotto anestesia con sevoflurano (induzione) e isoflurano/protossido di azoto (mantenimento). Tutti i parametri farmacocinetici sono stati linearmente proporzionali al peso corporeo, come evidenziato da una clearance simile (l/kg/h). Il volume di distribuzione (l/kg) e l'emivita di eliminazione (h) sono diminuiti con l'età (anni). I parametri farmacocinetici di pazienti pediatrici tipici in ogni fascia di età sono riassunti di seguito:

### **Parametri farmacocinetici (PK) stimati (media [DS]) di bromuro di rocuronio in pazienti pediatrici tipici durante sevoflurano e ossido nitroso (induzione) e isoflurano/ossido nitroso (anestesia di mantenimento)**

Parametri PK	Range di età dei pazienti				
	Neonati a termine (0-27 giorni)	Lattanti (28 giorni – 2 mesi)	Bambini piccoli (3-23 mesi)	Bambini (2-11 anni)	Adolescenti (12-17 anni)
Cl (l/kg/hr)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Volume di distribuzione	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)

(l/kg)					
t <sub>1/2</sub> β (ora)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

#### Pazienti geriatrici e pazienti con malattie epatiche e/o del tratto biliare e/o con insufficienza renale

Negli studi controllati la clearance plasmatica nei pazienti anziani e nei pazienti con insufficienza renale era ridotta, tuttavia nella maggior parte degli studi senza raggiungere i limiti di significanza statistica. Nei pazienti con insufficienza epatica, la media dell'emivita di eliminazione si estendeva di 30 minuti e la clearance media plasmatica si riduceva di 1 ml/kg/min (vedere paragrafo 4.2).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In studi non clinici sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni considerate significativamente superiori all'esposizione massima nell'uomo, il che depone per una scarsa rilevanza clinica.

Non esistono modelli animali in grado di riprodurre correttamente il quadro, solitamente assai complesso, di un paziente ricoverato in terapia intensiva. I dati sulla sicurezza di Rocuronio Pfizer usato per facilitare la ventilazione meccanica nelle Unità di Terapia Intensiva si basano dunque in gran parte sui risultati ottenuti negli studi clinici.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

- Sodio acetato anidro (E262)
- Cloruro di sodio
- Acido acetico glaciale (per correggere il pH) (E260)
- Idrossido di sodio (per correggere il pH) (E524)
- Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

E' stata documentata incompatibilità fisica quando Rocuronio Pfizer viene aggiunto a soluzioni contenenti i seguenti medicinali: amfotericina, amoxicillina, azatioprina, cefazolina, cloxacillina, desametasone, diazepam, enoximone, eritromicina, famotidina, furosemide, idrocortisone sodio succinato, insulina, metoesital, metilprednisolone, prednisolone sodio succinato, tiopentale, trimetoprim e vancomicina. Rocuronio Pfizer è inoltre incompatibile con Intralipid.

Rocuronio Pfizer non deve mai essere miscelato con specialità medicinali diverse da quelle elencate nel paragrafo 6.6.

Nel caso in cui Rocuronio Pfizer venga somministrato nella stessa linea di infusione utilizzata per altri medicinali è importante che la linea di infusione venga adeguatamente lavata (per esempio con NaCl allo 0,9%) fra la somministrazione di Rocuronio Pfizer e quella di medicinali la cui incompatibilità con Rocuronio Pfizer è stata già dimostrata o la cui compatibilità con Rocuronio Pfizer non sia ancora stata stabilita.

### **6.3 Validità**

Flaconcino sigillato: 3 anni

Dopo prima apertura: siccome Rocuronio Pfizer non contiene conservanti, usare la soluzione immediatamente dopo l'apertura del flaconcino.

Dopo diluizione: Dopo diluizione con i liquidi infusionali (vedere paragrafo 6.6) la stabilità d'uso chimica e fisica del medicinale diluito (vedere paragrafo 6.6) è stata dimostrata per 72 ore a 30°C.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale diluito deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso rientrano nell'ambito di responsabilità dell'utilizzatore e non devono normalmente superare le 24 ore tra 2°C e 8°C, salvo che la diluizione sia avvenuta in condizioni di asepsi controllate e validate.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C).

Rocuronio Pfizer può essere conservato fuori dal frigorifero ad una temperatura massima di 30°C per un periodo massimo di 12 settimane. Il medicinale non deve essere rimesso in frigorifero se conservato fuori frigorifero. Il periodo di conservazione non deve superare il periodo di stabilità.

#### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

##### Rocuronio Pfizer 50mg/5ml (10mg/ml)

Flaconcino di vetro (tipo I) da 5 ml, con tappo di gomma clorobutilica e capsula di chiusura flip-off di alluminio. La gomma del tappo del flaconcino non contiene lattice. Ogni flaconcino da 50 mg contiene 5 ml di soluzione.

##### Rocuronio Pfizer 100mg/10ml (10mg/ml)

Flaconcino di vetro (tipo I) da 10 ml, con tappo di gomma clorobutilica e capsula di chiusura flip-off di alluminio. La gomma del tappo del flaconcino non contiene lattice. Ogni flaconcino da 100 mg contiene 10 ml di soluzione.

Ogni confezione contiene 10 flaconcini.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

La soluzione deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso. Devono essere utilizzate solo le soluzioni limpide praticamente libere da particelle.

È stata dimostrata la compatibilità con i seguenti liquidi infusionali.

Rocuronio Pfizer nelle concentrazioni nominali di 0,5 mg/ml e 2,0 mg/ml è compatibile con: NaCl 0,9%, glucosio 5 %, glucosio 5% in NaCl 0,9%, acqua per preparazioni iniettabili in soluzione di Ringer Lattato.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Italia S.r.l. – Via Isonzo, 71 – 04100 Latina

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

042535017 “10 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione” 10 flaconcini in vetro da 5 ml

042535029 "10 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione" 10 flaconcini in vetro da 10 ml

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 18/09/2014

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco