

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rocuronio B. Braun 10 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 10 mg di rocuronio bromuro.

Ogni fiala da 5 ml contiene 50 mg di rocuronio bromuro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione

Soluzione limpida, da incolore a lievemente bruno-giallastra.

pH della soluzione: da 3,8 a 4,2

Osmolalità: 271-312 mOsmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rocuronio bromuro è indicato, negli adulti e nei pazienti pediatrici (dai neonati a termine agli adolescenti, da 0 a <18 anni), come coadiuvante in anestesia generale per facilitare l'intubazione tracheale durante la sequenza di induzione di routine e per indurre il rilassamento muscolo-scheletrico durante interventi chirurgici. Negli adulti, rocuronio bromuro è inoltre indicato per facilitare l'intubazione tracheale durante l'induzione a sequenza rapida e come coadiuvante nell'unità di terapia intensiva (UTI) per facilitare l'intubazione e la ventilazione meccanica, per brevi periodi di somministrazione.

Vedere anche sezione 4.2 e 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Come con altri miorellassanti, il dosaggio di rocuronio bromuro deve essere personalizzato per ogni paziente. Quando si stabilisce la dose è necessario prendere in considerazione il metodo anestetico e la durata prevista dell'intervento chirurgico, il metodo di sedazione e la durata prevista della ventilazione meccanica, la possibile interazione con altri prodotti medicinali somministrati in concomitanza e lo stato di salute del paziente. Si consiglia l'uso di una tecnica di monitoraggio neuromuscolare appropriata per la valutazione del blocco neuromuscolare e del recupero.

Procedure chirurgiche

Gli anestetici per via inalatoria potenziano gli effetti di blocco neuromuscolare di rocuronio bromuro. Questo potenziamento diventa clinicamente rilevante durante l'anestesia quando si raggiunge una determinata concentrazione di sostanze volatili nei tessuti. Di conseguenza, è necessario effettuare adeguamenti somministrando dosi di mantenimento minori a intervalli meno frequenti o usando velocità d'infusione inferiori di rocuronio bromuro durante interventi chirurgici di lunga durata (più di 1 ora) in anestesia inalatoria.

Adulti

Nei pazienti adulti, le seguenti raccomandazioni di dosaggio possono fungere da guida generale per l'intubazione tracheale e il miorellassamento per interventi chirurgici da breve a lunga durata e per l'uso in unità di terapia intensiva.

Questo prodotto medicinale è solo monouso.

Intubazione tracheale:

La dose standard per l'intubazione durante l'anestesia di routine è di 0,6 mg di rocuronio bromuro per kg di peso corporeo, che consente di ottenere condizioni adeguate per l'intubazione entro 60 secondi in quasi tutti i pazienti. Si consiglia una dose di 1,0 mg di rocuronio bromuro per ogni kg di peso corporeo per facilitare le condizioni di intubazione tracheale durante l'induzione a sequenza rapida dell'anestesia; le condizioni adeguate per l'intubazione si ottengono entro 60 secondi dalla somministrazione in quasi tutti i pazienti. Se si usa una dose di 0,6 mg di rocuronio bromuro per ogni kg di peso corporeo per l'induzione a sequenza rapida dell'anestesia, si consiglia di intubare il paziente 90 secondi dopo la somministrazione di rocuronio bromuro.

Dosaggio di mantenimento:

La dose di mantenimento raccomandata è di 0,15 mg di rocuronio bromuro per ogni kg di peso corporeo. In caso di anestesia inalatoria a lunga durata d'azione, la dose deve essere ridotta a 0,075-0,1 mg di rocuronio bromuro per ogni kg di peso corporeo.

Le dosi di mantenimento sono da somministrarsi preferibilmente quando l'altezza della risposta muscolare stimolatoria ripristina al 25% dell'altezza della risposta muscolare stimolatoria di controllo o quando sono presenti da 2 a 3 risposte alla stimolazione con treno di quattro (TOF).

Infusione continua:

Se il rocuronio bromuro viene somministrato mediante infusione continua, si consiglia di somministrare una dose di carico di 0,6 mg di rocuronio bromuro per ogni kg di peso corporeo e, quando inizia il recupero dal blocco neuromuscolare, di iniziare la somministrazione mediante infusione. La velocità d'infusione deve essere adeguata a mantenere la risposta muscolare stimolatoria al 10% dell'altezza della risposta muscolare stimolatoria di controllo o per mantenere 1-2 risposte alla stimolazione con treno di quattro.

Negli adulti in anestesia endovenosa, la velocità d'infusione necessaria per mantenere il blocco neuromuscolare a questo livello va da 0,3 a 0,6 mg/kg/h. In caso di anestesia inalatoria, la velocità d'infusione varia da 0,3 a 0,4 mg/kg/h.

Il monitoraggio continuo del blocco neuromuscolare è essenziale, poiché i requisiti per la velocità d'infusione sono diversi a seconda del paziente e del metodo anestetico utilizzato.

Dosaggio nelle pazienti in gravidanza:

Per le pazienti che si sottopongono a taglio cesareo, si consiglia di utilizzare esclusivamente una dose di 0,6 mg di rocuronio bromuro per ogni kg di peso corporeo, poiché la dose di 1,0 mg/kg non è stata studiata in questo gruppo di pazienti.

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

Popolazione pediatrica

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

Tuttavia, la durata d'azione della singola dose di intubazione sarà maggiore nei neonati e nei lattanti che nei bambini (vedere paragrafo 5.1).

Per l'infusione continua in età pediatrica, le velocità d'infusione, ad eccezione di quelle dei bambini, sono le stesse di quelle degli adulti. Per i bambini, possono essere necessarie velocità d'infusione superiori.

Pertanto, per i bambini, sono consigliate le stesse velocità d'infusione iniziali degli adulti, che devono poi essere adeguate a mantenere la risposta muscolare stimolatoria al 10% dell'altezza della risposta muscolare stimolatoria di controllo o per mantenere 1 o 2 risposte alla stimolazione con treno di quattro durante l'intervento chirurgico.

L'esperienza con rocuronio bromuro nell'induzione a sequenza rapida nei pazienti pediatrici è limitata. Pertanto, rocuronio bromuro non è consigliato per facilitare le condizioni per l'intubazione tracheale durante l'induzione a sequenza rapida nei pazienti in età pediatrica.

Pazienti anziani e pazienti con malattie epatiche e/o malattie del tratto biliare e/o danno renale:

La dose standard per l'intubazione nei pazienti geriatrici e nei pazienti con malattie epatiche e/o malattie del tratto biliare e/o danno renale, durante l'anestesia di routine, è di 0,6 mg di rocuronio bromuro per ogni kg di peso corporeo. Prendere in considerazione una dose di 0,6 mg per ogni kg di peso corporeo per l'induzione a sequenza rapida dell'anestesia nei pazienti per i quali si prevede una durata d'azione prolungata; tuttavia le condizioni adeguate per l'intubazione non potranno instaurarsi prima di 90 secondi dalla somministrazione di rocuronio bromuro. A prescindere dalla tecnica anestetica utilizzata, la dose di mantenimento raccomandata per questi pazienti è di 0,075-0,1 mg di rocuronio bromuro per ogni kg di peso corporeo e la velocità d'infusione raccomandata è di 0,3-0,4 mg/kg/h (vedere anche Infusione continua).

Pazienti sovrappeso e obesi:

Se usato in pazienti sovrappeso e obesi (definiti come pazienti con un peso corporeo superiore del 30% o più rispetto al peso corporeo ideale), le dosi devono essere diminuite prendendo in considerazione la massa magra.

Procedure in terapia intensiva

Intubazione tracheale

Per l'intubazione tracheale, usare le stesse dosi descritte sopra per le procedure chirurgiche.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso

Il rocuronio bromuro si somministra per via endovenosa (EV) sia come iniezione in bolo, sia come infusione continua (per ulteriori informazioni, vedere anche paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Il rocuronio bromuro è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al rocuronio o allo ione bromuro o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Rocuronio bromuro deve essere somministrato solo da personale esperto, che abbia familiarità con l'uso di agenti bloccanti neuromuscolari. Devono essere disponibili per l'uso immediato strutture e personale adeguati per l'intubazione endotracheale e la ventilazione artificiale.

Poiché rocuronio bromuro causa la paralisi dei muscoli dell'apparato respiratorio, è indispensabile il supporto ventilatorio per i pazienti trattati con questo principio attivo, fino al ripristino di una respirazione spontanea adeguata. Come con tutti i bloccanti neuromuscolari, è importante prevedere difficoltà d'intubazione, in particolare se tali farmaci vengono usati come parte di una tecnica d'induzione a sequenza rapida.

Come con altri bloccanti neuromuscolari, è stata segnalata curarizzazione residua per Rocuronio. Per evitare complicanze dovute a curarizzazione residua, si consiglia di estubare solo dopo un sufficiente recupero del paziente dal blocco neuromuscolare. Prendere in considerazione altri fattori che potrebbero causare curarizzazione residua dopo l'estubazione nella fase post-operatoria (come interazioni farmacologiche o uno stato patologico del paziente). Se non utilizzato come parte di una

pratica clinica standard, prendere in considerazione l'impiego di un invertitore (ad esempio sugammadex o inibitori dell'acetilcolinesterasi), soprattutto nei casi nei quali è più probabile che si verifichi curarizzazione residua.

È fondamentale assicurarsi che il paziente respiri spontaneamente, profondamente e regolarmente prima di lasciare la sala operatoria dopo l'anestesia.

Dopo la somministrazione di miorilassanti possono verificarsi reazioni anafilattiche (vedere sopra). Prendere sempre precauzioni per il trattamento di queste reazioni. In particolare in caso di precedenti reazioni anafilattiche a miorilassanti, prendere in considerazione l'adozione di precauzioni speciali in quanto è stata segnalata reattività crociata allergica ai miorilassanti.

Livelli posologici superiori a 0,9 mg di rocuronio bromuro per kg di peso corporeo possono aumentare la frequenza cardiaca; questo effetto potrebbe neutralizzare la bradicardia prodotta da altri anestetici o dalla stimolazione vagale.

In generale, dopo l'uso a lungo termine di miorilassanti nell'UTI sono state osservate paralisi prolungata e/o debolezza muscolo-scheletrica. Per contribuire a impedire il possibile prolungamento del blocco neuromuscolare e/o il sovradosaggio, si consiglia vivamente di monitorare la trasmissione neuromuscolare per tutto il periodo d'impiego dei miorilassanti. Inoltre, i pazienti devono ricevere analgesia adeguata e sedazione. I miorilassanti devono poi essere sempre titolati in base all'effetto sul singolo paziente. Questo deve essere effettuato da o dietro la supervisione di medici esperti che abbiano familiarità con gli effetti e con le adeguate tecniche di monitoraggio neuromuscolare.

È stata segnalata regolarmente miopatia dopo l'uso concomitante a lungo termine di bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti e corticosteroidi. Il periodo di co-somministrazione deve essere ridotto il più possibile (vedere il paragrafo 4.5).

Se viene usato il suxametonio per l'intubazione, è necessario ritardare la somministrazione del rocuronio fino al recupero clinico del paziente dal blocco neuromuscolare indotto dal suxametonio.

Le condizioni seguenti possono influenzare la farmacocinetica e/o la farmacodinamica di rocuronio bromuro:

Malattie epatiche e/o malattie del tratto biliare e insufficienza renale

Rocuronio bromuro viene escreto nelle urine e nella bile. Pertanto, deve essere usato con cautela nei pazienti con malattie epatiche e/o malattie del tratto biliare e/o danno renale clinicamente significative. In questi gruppi di pazienti, il prolungamento dell'effetto è stato osservato con dosi di 0,6 mg di rocuronio bromuro per kg di peso corporeo.

Tempo di circolo prolungato

Stati patologici associati al tempo di circolo prolungato come malattie cardiovascolari, età avanzata e stato edematoso dovuto a un volume di distribuzione aumentato possono contribuire a prolungare la latenza dell'effetto. La durata dell'azione può anch'essa risultare prolungata a causa di una ridotta clearance plasmatica.

Malattia neuromuscolare

Come altri bloccanti neuromuscolari, rocuronio bromuro deve essere usato con estrema cautela nei pazienti affetti da una malattia neuromuscolare o dopo poliomielite, in quanto la risposta ai bloccanti neuromuscolari può essere considerevolmente alterata in questi casi. L'entità e la direzione di quest'alterazione può variare enormemente. Nei pazienti affetti da miastenia grave o con sindrome miastenica (di Eaton-Lambert), piccole dosi di rocuronio bromuro possono avere effetti profondi e rocuronio bromuro deve essere titolato in base alla risposta.

Ipotermia

In condizioni ipotermiche durante un intervento chirurgico, l'effetto di blocco neuromuscolare di rocuronio bromuro aumenta e la durata viene prolungata.

Obesità

Come altri bloccanti neuromuscolari, rocuronio bromuro può presentare una durata d'azione prolungata e un lento recupero spontaneo nei pazienti obesi, se le dosi somministrate vengono calcolate sul peso corporeo effettivo.

Ustioni

È noto che i pazienti con ustioni sviluppano resistenza ai bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti. Si consiglia di scalari titolare la dose in base alla risposta.

Stati patologici che possono potenziare gli effetti di rocuronio bromuro

Ipopotassiemia (ad es. dopo forte vomito, diarrea o terapia diuretica), ipermagnesiemia, ipocalcemia (dopo trasfusioni massicce), ipoproteinemia, disidratazione, acidosi, ipercapnia e cachessia.

Gravi disturbi elettrolitici, pH del sangue alterato e disidratazione devono essere pertanto corretti, laddove possibile.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, per cui è sostanzialmente 'privo di sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

È stato dimostrato che i seguenti medicinali influenzano l'entità e/o la durata dell'effetto dei bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti:

Effetti di altri medicinali sul rocuronio bromuro

Effetto aumentato:

- Gli anestetici volatili alogenati potenziano il blocco neuromuscolare del rocuronio bromuro. L'effetto diventa evidente solo con il dosaggio di mantenimento (vedere paragrafo 4.2). La ripresa dal blocco con inibitori dell'acetilcolinesterasi potrebbe risultare anch'essa inibita.
- Dosi elevate di: tiopentale, metoexitale, chetamina, fentanil, gammaidrossibutirato, etomidato e propofol
- Dopo l'intubazione con suxametonio (vedere paragrafo 4.4).
- L'uso concomitante a lungo termine di corticosteroidi e Rocuronio nell'UTI può comportare una durata prolungata del blocco neuromuscolare o miopatia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Altri medicinali:

- antibiotici: aminoglicosidi, lincosamidi (ad es. lincomicina e clindamicina), antibiotici polipeptidici, antibiotici acilamino-penicillinici, tetracicline, dosi elevate di metronidazolo

- diuretici, chinidina e il suo isomero chinina, protamina, bloccanti adrenergici

sali di magnesio, calcio-antagonisti, sali di litio e anestetici locali (lidocaina e.v., bupivacaina epidurale) e somministrazione acuta di fenitoina o agenti β -bloccanti.

È stata segnalata ricurarizzazione dopo la somministrazione postoperatoria di: aminoglicosidi, lincosamidi, polipeptidi e antibiotici acilamino-penicillinici, chinidina, chinina e sali di magnesio (vedere paragrafo 4.4).

Effetto diminuito:

- neostigmina, edrofonio, piridostigmina, derivati aminopiridinici
- pregressa somministrazione cronica di fenitoina o carbamazepina
- inibitori delle proteasi.

Effetto variabile:

La somministrazione di altri bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti in associazione al rocuronio bromuro può causare l'attenuazione o il potenziamento del blocco neuromuscolare, a seconda dell'ordine di somministrazione e del bloccante neuromuscolare usato.

Se somministrato dopo rocuronio bromuro, suxametonio può comportare il potenziamento o l'attenuazione dell'effetto di blocco neuromuscolare di rocuronio bromuro.

Effetto di rocuronio su altri farmaci:

L'uso associato alla lidocaina può comportare un effetto più immediato di lidocaina.

Popolazione pediatrica

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di rocuronio bromuro in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Rocuronio bromuro deve essere somministrato a donne in gravidanza solo quando strettamente necessario e se il medico decide che i benefici superano i rischi.

Taglio cesareo

Nelle pazienti sottoposte a taglio cesareo, il rocuronio bromuro può essere usato come parte di una tecnica di induzione a sequenza rapida, a condizione che non siano previste difficoltà di intubazione e che venga somministrata una dose sufficiente di agente anestetico, oppure in seguito ad intubazione facilitata con suxametonio. L'uso del rocuronio bromuro durante il taglio cesareo si è dimostrato sicuro alla dose di 0,6 mg/kg peso corporeo. Tale dose non modifica il punteggio di Apgar, il tono muscolare fetale o l'adattamento cardiorespiratorio.

Dal prelievo ematico dal cordone ombelicale, risulta evidente che si verifica un trasferimento di rocuronio bromuro attraverso la placenta solo limitato che non porta all'osservazione di reazioni cliniche avverse nel neonato.

Nota 1: sono state studiate dosi di 1,0 mg/kg durante l'induzione a sequenza rapida dell'anestesia, ma non nelle pazienti sottoposte a taglio cesareo.

Nota 2: il ripristino dal blocco neuromuscolare indotto dagli agenti bloccanti neuromuscolari può risultare inibito o non soddisfacente nelle pazienti che assumono sali di magnesio per la tossiemia gravidica, poiché i sali di magnesio facilitano il blocco neuromuscolare. Pertanto in queste pazienti è necessario ridurre il dosaggio del rocuronio bromuro, titolandolo in base alla risposta neuromuscolare.

Allattamento

Non è noto se rocuronio bromuro/metaboliti siano escreti nel latte materno. Altri medicinali di questa classe presentano una ridotta escrezione nel latte materno e un limitato riassorbimento da parte del bambino allattato. Studi condotti su animali hanno dimostrato l'escrezione di rocuronio bromuro nel latte materno in quantità non significative.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con rocuronio bromuro tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di rocuronio bromuro sulla fertilità.

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

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

Poiché il rocuronio bromuro è usato in aggiunta all'anestesia generale, per i pazienti ambulatoriali devono essere osservate le normali misure precauzionali adottate dopo un'anestesia generale.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza degli effetti indesiderati è classificata nelle seguenti categorie:

Non comune/Raro	(da >1/10.000 a <1/100)
Molto raro	(< 1/10.000)
Non nota	(la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Le frequenze sono stime derivate dalle segnalazioni di sorveglianza *post-marketing* e dai dati generali presenti in letteratura.

I dati di sorveglianza *post-marketing* non possono fornire cifre precise sull'incidenza. Per questo motivo, la frequenza delle segnalazioni è stata divisa in tre categorie invece che in cinque.

Gli effetti indesiderati più comuni sono dolore/reazione intorno alla sede d'iniezione, alterazioni delle funzioni vitali e blocco neuromuscolare prolungato. Le reazioni avverse gravi segnalate più di frequente durante la sorveglianza *post-marketing* sono le «reazioni anafilattiche e anafilattoide» e i sintomi associati. Vedere anche di seguito.

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro:

- Ipersensibilità.
- Reazione anafilattica*.
- Reazione anafilattoide*.
- Shock anafilattico.
- Shock anafilattoide.

Patologie del sistema nervoso

Molto raro:

- Paralisi flaccida.

Patologie cardiache

Non comune/Raro:

- Tachicardia.

Patologie vascolari

Non comune/Raro:

- Ipotensione

Molto raro:

- Collasso circolatorio e shock
- Vampate di calore
-

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro:

- Broncospasmo

Non nota

- Apnea
- Insufficienza respiratoria

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raro:

- Rash, rash eritematoso
- Edema angioneurotico
- Orticaria
- Prurito
- Esantema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo e osseo

Molto raro:

- Debolezza muscolo-scheletrica (dopo utilizzo a lungo termine nell'UTI)
- Miopatia steroidea (dopo utilizzo a lungo termine nell'UTI) (vedere paragrafo 4.4)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto raro:

- Edema facciale

Non comune/raro:

- Inefficacia del medicinale
- Minore effetto del medicinale/risposta terapeutica
- Maggiore effetto del medicinale/risposta terapeutica
- Dolore al sito di iniezione e/o reazioni localizzate*

Esami diagnostici

Molto raro:

- Livello di istamina aumentato*

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Molto raro:

- Complicazione alle vie aeree dell'anestesia

Non comune/raro:

- blocco neuromuscolare prolungato*
- Ritardo nella ripresa dall'anestesia

Popolazione pediatrica

Una meta-analisi di 11 studi clinici in pazienti pediatrici (n=704) con rocuronio bromuro (fino a 1 mg/kg) ha mostrato che è stata riscontrata tachicardia come reazione avversa al farmaco con una frequenza dell'1,4%.

Informazioni su determinati effetti indesiderati

Anafilassi

Sebbene molto rare, sono state segnalate gravi reazioni anafilattiche/anafilattoidi ai bloccanti neuromuscolari, incluso il rocuronio bromuro. Le reazioni anafilattiche/anafilattoidi sono: broncospasmo, modifiche a livello cardiovascolare (ad es. ipotensione, tachicardia, collasso circolatorio o shock) e a livello cutaneo (ad es. angioedema, orticaria). In alcuni casi queste reazioni sono risultate letali. Per la potenziale gravità di tali reazioni, è consigliabile considerare sempre la possibilità che si verifichino, prendendo le necessarie precauzioni.

Reazioni locali nella sede d'iniezione

Durante l'induzione a sequenza rapida dell'anestesia, è stato segnalato dolore all'iniezione, soprattutto se il paziente non ha ancora perso completamente coscienza e in particolare quando si usa propofol come inducente. Negli studi clinici, il dolore all'iniezione è stato osservato nel 16% dei pazienti che sono stati sottoposti a induzione a sequenza rapida dell'anestesia con propofol e in meno dello 0,5% dei pazienti che sono stati sottoposti a induzione a sequenza rapida dell'anestesia con fentanil e tiopentale.

Livello di istamina aumentato

Poiché è noto che i bloccanti neuromuscolari sono in grado di indurre il rilascio di istamina a livello sia locale, al sito di iniezione, sia sistemico, quando si somministrano questi medicinali è bene prendere sempre in considerazione la possibilità che si verifichino prurito e reazione eritematosa al sito di iniezione e/o reazioni istaminoidi (anafilattoidi) generalizzate (vedere anche il paragrafo sulle reazioni anafilattoidi).

Negli studi clinici, è stato osservato solo un lieve aumento del livello medio di istamina nel plasma dopo una rapida somministrazione in bolo di 0,3-0,9 mg di rocuronio bromuro per ogni kg di peso corporeo.

Blocco neuromuscolare prolungato

La reazione avversa più frequente ai bloccanti non depolarizzanti come classe di farmaci consiste in un prolungamento dell'azione farmacologica del farmaco oltre il periodo di tempo necessario. Questa può andare dalla debolezza muscolo-scheletrica alla paralisi muscolo-scheletrica profonda e prolungata con conseguente insufficienza respiratoria o apnea.

Miopatia

La miopatia è stata segnalata in seguito all'utilizzo di vari agenti bloccanti neuromuscolari in UTI in combinazione con i corticosteroidi (vedere paragrafo 4.4).

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sintomo principale del sovradosaggio è il blocco neuromuscolare prolungato.

Negli studi su animali, la depressione grave della funzionalità cardiovascolare terminata in collasso cardiaco non si è verificata fino alla somministrazione di una dose cumulativa di 750 x ED90 (135 mg di rocuronio bromuro per kg p.c.).

Trattamento

In caso di sovradosaggio e blocco neuromuscolare prolungato, il paziente deve rimanere in ventilazione controllata e sedato. Sono possibili due opzioni per la ripresa dal blocco neuromuscolare: (1) Negli adulti può essere usato sugammadex per la ripresa da un blocco intenso (profondo). La dose di sugammadex da somministrare dipende dall'intensità del blocco neuromuscolare. (2) Al principio del recupero spontaneo, può essere somministrato un inibitore dell'acetilcolinesterasi (ad es. neostigmina, edrofonio, piridostigmina) o sugammadex a dosi adeguate. Quando la somministrazione di un inibitore dell'acetilcolinesterasi non consente di invertire gli effetti neuromuscolari di rocuronio bromuro, la ventilazione artificiale deve essere proseguita fino al ripristino della respirazione spontanea. Somministrazioni ripetute di un inibitore dell'acetilcolinesterasi possono essere pericolose.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: miorilassanti, farmaci ad azione periferica, altri composti di ammonio quaternario.

Codice ATC: M03AC09

Effetti farmacodinamici

Rocuronio bromuro 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.

La ED₉₀ (dose necessaria a produrre il 90% di depressione della risposta muscolare del pollice alla stimolazione del nervo ulnare) durante anestesia bilanciata è circa di 0,3 mg per kg di peso corporeo.

Efficacia e sicurezza clinica

Pratica di routine

Entro 60 secondi dalla somministrazione endovenosa di una dose da 0,6 mg di rocuronio bromuro per kg di peso corporeo (2 x ED₉₀ in anestesia bilanciata) possono essere ottenute condizioni adeguate per l'intubazione in quasi tutti i pazienti. Nell'80% di questi pazienti, le condizioni per l'intubazione vengono considerate ottimali. Entro 2 minuti si instaura una paralisi muscolare generale adatta per qualsiasi tipo di intervento chirurgico. La durata clinica (il tempo necessario al recupero spontaneo del 25% dell'altezza della risposta muscolare stimolatoria di controllo) con questa dose è di 30-40 minuti. La durata totale (tempo necessario al recupero spontaneo del 90% dell'altezza della risposta muscolare stimolatoria di controllo) è di 50 minuti. Il tempo medio del recupero spontaneo della risposta muscolare stimolatoria dal 25% al 75% (recovery index) dopo una dose in bolo di 0,6 mg di rocuronio bromuro per kg di peso corporeo è di circa 14 minuti.

Con dosaggi inferiori, pari a 0,3-0,45 mg di rocuronio bromuro per kg di peso corporeo (1 - 1 ½ x 2 x ED₉₀), la latenza dell'effetto è più lunga e la durata dell'azione è minore (13 - 26 min.). Dopo la somministrazione di 0,45 mg di rocuronio bromuro per kg di peso corporeo, vengono raggiunte condizioni per l'intubazione accettabili dopo 90 secondi.

Intubazione d'urgenza

Durante l'induzione a sequenza rapida dell'anestesia con propofol o con fentanil/tiopentale, le condizioni adeguate per l'intubazione si ottengono nell'arco di 60 secondi rispettivamente nel 93% e nel 96% dei pazienti dopo la somministrazione di una dose di 1,0 mg di rocuronio bromuro per kg di peso corporeo. Di questi, nel 70% dei casi tali condizioni sono considerate ottimali. La durata clinica con questa dose è di circa 1 ora, tempo entro il quale il blocco neuromuscolare può essere invertito con sicurezza. Dopo la somministrazione di una dose di 0,6 mg di rocuronio bromuro per kg di peso corporeo, le condizioni adeguate per l'intubazione si raggiungono entro 60 secondi nell'81% e nel 75% dei pazienti durante una tecnica d'induzione a sequenza rapida rispettivamente con propofol o con fentanil/tiopentale.

Dosi superiori a 1,0 mg di rocuronio bromuro per kg di peso corporeo non migliorano significativamente le condizioni per l'intubazione; tuttavia, la durata dell'effetto viene prolungata. Non sono state studiate dosi superiori a 4 x ED₉₀.

Terapia intensiva

L'uso di rocuronio nella terapia intensiva fu studiata in due open-label trials. Un totale di 95 pazienti adulti furono trattati con una dose iniziale di 0,6 mg di rocuronio bromuro per Kg di peso corporeo, seguiti da infusione continua di 0,2 - 0,5 mg/Kg/h durante la prima ora di somministrazione fino al recupero della risposta muscolare stimolatoria al 10% dell'altezza della risposta muscolare stimolatoria di controllo o fino alla ricomparsa di 1-2 risposte alla stimolazione con treno di quattro (TOF). Le dosi furono titolate individualmente. Nelle ore seguenti, le dosi furono diminuite sotto regolare monitoraggio della stimolazione TOF.

E' stata investigata la somministrazione per un periodo di tempo fino a 7 giorni.

Fu ottenuto adeguato blocco neuromuscolare, ma un'alta variabilità nella frequenza di infusione a ogni ora tra pazienti e fu osservato un prolungato recupero dal blocco neuromuscolare.

Il tempo al recupero di un TOF ratio di 0,7, non è significativamente correlato alla durata totale dell'infusione di rocuronio. Dopo un'infusione continua per 20 o più ore, il tempo mediano (range) tra il ritorno di T₂ alla stimolazione con treno di quattro e il recupero di un TOF ratio di 0,7 varia tra 0,8 e 12,5 ore nei pazienti senza insufficienze d'organo multiple e di 1,2 - 25,5 ore nei pazienti con più insufficienze d'organo.

Popolazione pediatrica

Il tempo di latenza medio in lattanti, divezzi e bambini, con una dose di intubazione di 0,6 mg/kg, è leggermente inferiore a quanto osservato negli adulti. Nel confronto tra fasce di età pediatriche è stato osservato che neonati e adolescenti hanno un tempo di latenza medio (1 min) leggermente superiore rispetto a lattanti, divezzi e bambini (rispettivamente 0,4 min, 0,6 min e 0,8 min).

La durata del rilassamento e il tempo al recupero tendono a essere più brevi nei bambini rispetto a lattanti e adulti. Nel confronto tra fasce di età pediatriche è stato osservato che neonati e lattanti hanno un tempo medio di ricomparsa di T3 (rispettivamente 56,7 min e 60,7 min) superiore rispetto a divezzi, bambini e adolescenti (rispettivamente 45,3 min, 37,6 min e 42,9 min).

Tempo di latenza medio (DS) e durata clinica in seguito a una dose di intubazione iniziale di rocuronio pari a 0,6 mg/kg durante l'anestesia con sevoflurano/protossido di azoto e isoflurano/protossido di azoto (mantenimento) nel gruppo PP (pazienti pediatrici)*

	Tempo al blocco massimo ** (min)	Tempo di ricomparsa di T3 ** (min)
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) n=11
Divezzi (3 mesi - 23 mesi) n=30	0,59 (0,27) n=28	45,46 (12,94) n=27
Bambini (2-11 anni) n=34	0,84 (0,29) n=34	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 dal termine della somministrazione della dose di intubazione di rocuronio

Popolazioni speciali

La durata dell'effetto di dosi di mantenimento di 0,15 mg di rocuronio bromuro per kg di peso corporeo può essere leggermente maggiore in caso di anestesia con enflurano e isoflurano, nei pazienti geriatrici e nei pazienti con malattie epatiche o renali (circa. 20 minuti) rispetto a quanto accade nei pazienti senza insufficienze a livello della funzionalità di organi escretori sottoposti ad anestesia endovenosa (circa 13 minuti). Non è stato osservato alcun effetto cumulativo (aumento progressivo della durata d'azione) con dosi di mantenimento ripetute al livello raccomandato.

Chirurgia cardiovascolare

Per i pazienti per i quali è stato programmato un intervento chirurgico cardiovascolare, le alterazioni cardiovascolari più comuni, durante l'insorgenza del blocco massimo dopo la somministrazione di una dose di 0,6-0,9 mg di rocuronio bromuro per kg di peso corporeo, sono un lieve aumento clinicamente non significativo della frequenza cardiaca fino al 9% e un aumento della pressione arteriosa media fino al 16% rispetto ai valori di controllo.

Antagonisti

La somministrazione di inibitori dell'acetilcolinesterasi, come neostigmina, piridostigmina o edrofonio, antagonizza l'azione di rocuronio bromuro.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione ed eliminazione

Dopo la somministrazione endovenosa di una singola dose in bolo di rocuronio bromuro, il ciclo di durata della concentrazione plasmatica attraversa tre fasi esponenziali. Negli adulti normali, l'emivita di eliminazione media (95% CI) è di 73 (66-80) minuti, il volume di distribuzione (apparente) in condizioni di steady state è di 203 (193-214) ml/kg e la clearance plasmatica è di 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 bromuro 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 neonati (3-12 mesi) è più alto rispetto ai bambini più grandi (1-8 anni) e adulti. Nei bambini di età compresa tra 3-8 anni, la clearance è più alta e la emivita di eliminazione è di circa 20 minuti più breve rispetto ad adulti e bambini <3 anni.

La farmacocinetica (FC) 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 (Cl) 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 stimati di FC di rocuronio bromuro in pazienti pediatrici tipici durante l'anestesia con sevoflurano e protossido di azoto (induzione) e isoflurano/ protossido di azoto (mantenimento)

Parametri di FC	Fascia di età dei pazienti				
	Neonati a termine (0 - 27 giorni)	Lattanti (28 giorni - 2 mesi)	Divezzi (3 - 23 mesi)	Bambini (2 - 11 anni)	Adolescenti (12 - 17 anni)
	Cl (l/kg/h)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)
Volume di distribuzione (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} (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

Pazienti geriatrici e nei pazienti con disfunzione renale.

La clearance plasmatica in pazienti geriatrici e nei pazienti con disfunzione renale è leggermente ridotto rispetto a pazienti più giovani con funzionalità renale normale. Nei pazienti con malattie epatiche, l'emivita è prolungata di 30 minuti e la clearance plasmatica è ridotta di 1 ml / kg / min. (Vedere anche il paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con rocuronio bromuro.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gluconolattone

Sodio acetato triidrato

Sodio citrato diidrato

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

È stata documentata incompatibilità fisica per rocuronio bromuro se aggiunto a soluzioni contenenti i seguenti principi attivi: amfotericina, amoxicillina, azatioprina, cefazolina, cloxacillina, desametasone, diazepam, enoximone, eritromicina, famotidina, furosemide, idrocortisone sodio succinato, insulina, intralipid, metoexitale, metilprednisolone, prednisolone sodio succinato, tiopentale, trimetoprim e vancomicina.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Fiala sigillata: 18 mesi

Dopo la prima apertura: usare il prodotto immediatamente dopo l'apertura della fiala.

Dopo la diluizione:

La stabilità d'uso chimica e fisica di una soluzione da 5,0 mg/ml e 0,1 mg/ml (diluita con una soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) e glucosio 50 mg/ml (5%)) è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente, con esposizione alla luce ambientale in vetro, PE e PVC.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto 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 a 2-8°C, salvo che la diluizione sia avvenuta in condizioni di asepsi controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale in polietilene (LDPE), contenuto 5 ml.

Confezionamento:

Confezione da 20 fiale da 5 ml CAD.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le soluzioni non utilizzate devono essere gettate.

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

È stato dimostrato che Rocuronio B. Braun 10 mg/ml è compatibile con: soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) e glucosio 50 mg/ml (5 %).

Se rocuronio bromuro viene somministrato attraverso la stessa linea d'infusione di altri prodotti medicinali, è importante che questa linea d'infusione venga adeguatamente lavata (ad es. con soluzione per infusione di cloruro di sodio a 9 ml/mg (allo 0,9%) tra la somministrazione di rocuronio bromuro e i prodotti medicinali per i quali è stata dimostrata incompatibilità con rocuronio bromuro o per i quali non è stata stabilita alcuna compatibilità con rocuronio bromuro.

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

Le fiale in LDPE sono appositamente progettate per adattarsi alle siringhe con attacco Luer Lock e Luer fit.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

B. Braun Melsungen AG
Carl Braun Strasse 1
34212 Melsungen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 mg/ml 20 fiale in LDPE da 5 ml

A.I.C. n. 039052042

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

29/07/2009 // 10-04-2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO