

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rocuronio Hikma 10 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di Rocuronio Hikma contiene 10 mg di rocuronio bromuro.
Ogni flaconcino da 5ml contiene 50 mg di rocuronio bromuro.

Eccipienti con effetto noto: ogni ml di Rocuronio Hikma contiene sodio (circa 2.1 mg). Ogni flaconcino da 5 ml contiene sodio (circa 10.5 mg).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/per infusione.
pH: 3.8 - 4.2
Osmolarità: 280 – 320 mOsm/kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rocuronio Hikma è indicato negli adulti e nei pazienti pediatrici (dai neonati a termine agli adolescenti (da 0 a meno di 18 anni)), in aggiunta all'anestesia generale, per facilitare l'intubazione tracheale durante l'induzione standard e per ottenere il rilassamento della muscolatura scheletrica durante l'intervento chirurgico. Negli adulti Rocuronio Hikma è inoltre indicato come coadiuvante per un uso nelle Unità di Terapia Intensiva (ICU), e per un utilizzo a breve termine, (ad es: per facilitare l'intubazione).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Come altri agenti bloccanti neuromuscolari, Rocuronio Hikma deve essere somministrato solamente da, o sotto la supervisione di, medici ospedalieri esperti che hanno familiarità con l'azione e l'utilizzo di questi farmaci.

Come con altri agenti bloccanti neuromuscolari, il dosaggio di Rocuronio Hikma deve essere personalizzato per ogni paziente. Nel determinare la dose bisogna tenere presente il metodo di anestesia e la durata attesa dell'intervento, il tipo di sedazione e la durata attesa della ventilazione meccanica, la possibile interazione con altri farmaci che vengono somministrati contemporaneamente, e le condizioni del paziente.

E' raccomandato l'uso di una idonea tecnica di monitoraggio neuromuscolare per la valutazione del blocco neuromuscolare e del recupero.

Gli anestetici per via inalatoria potenziano gli effetti bloccanti neuromuscolari di Rocuronio Hikma. Questo potenziamento, comunque, diventa clinicamente rilevante nel corso dell'anestesia, quando gli agenti volatili hanno raggiunto le concentrazioni tissutali richieste per questa interazione. Di conseguenza, aggiustamenti con Rocuronio Hikma devono essere eseguiti

attraverso la somministrazione di dosi di mantenimento inferiori e ad intervalli meno frequenti o attraverso l'impiego di una velocità di infusione di Rocuronio Hikma più bassa, per procedure di lunga durata (superiori a 1 ora) sotto anestesia inalatoria (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti adulti le seguenti raccomandazioni circa il dosaggio possono servire come linea guida generale per l'intubazione tracheale e il rilassamento muscolare per procedure chirurgiche di breve o lunga durata e per l'utilizzo nelle unità di terapia intensiva.

Procedure chirurgiche

Intubazione tracheale

La dose standard per l'intubazione durante l'anestesia di routine è di 0.6 mg/kg di rocuronio bromuro, che porta a realizzare condizioni adeguate di intubazione entro 60 secondi in quasi tutti i pazienti. Si raccomanda una dose di 1 mg di rocuronio bromuro/Kg di peso corporeo per facilitare le condizioni di intubazione tracheale durante l'induzione a sequenza rapida dell'anestesia, dopo la quale si realizzano condizioni adeguate per l'intubazione entro 60 secondi in quasi tutti i pazienti. Se una dose di 0,6 mg di rocuronio bromuro/Kg di peso corporeo viene usata per l'induzione dell'anestesia in sequenza rapida, si raccomanda di intubare il paziente 90 secondi dopo la somministrazione di rocuronio bromuro.

Per l'uso di rocuronio bromuro durante l'induzione dell'anestesia in sequenza rapida in pazienti che vengono sottoposte al taglio Cesareo, vedere il riferimento nel paragrafo 4.6.

Dosaggi maggiori

Se in alcuni pazienti si rendessero necessari dosaggi maggiori, dagli studi clinici disponibili non ci sono indicazioni che l'uso di dosaggi iniziali fino a 2 mg/kg di rocuronio bromuro siano associati ad un aumento della frequenza e della gravità degli effetti cardiovascolari. L'uso di tali alti dosaggi di rocuronio bromuro riduce il tempo di latenza ed aumenta la durata dell'azione (vedere paragrafo 5.1).

Dose di mantenimento

La dose di mantenimento raccomandata è di 0.15 mg/kg di rocuronio bromuro; nel caso di anestesia inalatoria a lungo termine questa deve essere ridotta a 0.075-0.1 mg/kg di rocuronio bromuro. Le dosi di mantenimento si devono somministrare preferibilmente quando l'ampiezza della risposta della contrazione muscolare ha raggiunto il 25% del valore dell'ampiezza della contrazione di controllo o quando si verificano 2-3 risposte dopo un treno di quattro impulsi.

Infusione continua

Qualora rocuronio bromuro venisse somministrato per infusione continua, si raccomanda di somministrare una dose di carico di 0.6 mg/kg di rocuronio bromuro e iniziare la somministrazione per infusione ai primi segni di recupero dal blocco neuromuscolare. La velocità d'infusione deve essere regolata in maniera tale da mantenere la risposta della contrazione muscolare al 10% del valore dell'ampiezza della contrazione di controllo o il mantenimento di 1 - 2 risposte dopo una serie di 4 impulsi (TOF). Negli adulti sottoposti ad anestesia endovenosa, la velocità di infusione richiesta per mantenere il blocco neuromuscolare a questi livelli varia da 0,3 - 0,6 mg/kg/h. (300-600 mcg/kg/h) e sotto anestesia inalatoria la velocità di infusione varia nell'intervallo 0.3 - 0.4 mg/kg/h. È essenziale monitorare continuamente il blocco neuromuscolare, poiché la velocità di infusione richiesta varia da paziente a paziente e varia anche in funzione della tecnica anestetica usata.

Popolazione pediatrica

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

In ogni caso la durata dell'azione della singola dose per l'intubazione sarà più lunga nei neonati e nei lattanti rispetto a quella nei bambini (vedere paragrafo 5.1).

Per l'infusione continua in pediatria, le velocità d'infusione, ad eccezione di quelle dei bambini (2-11 anni), sono le stesse di quelle degli adulti. Per i bambini dai 2 agli 11 anni possono risultare necessarie velocità di infusione maggiori. Pertanto, nei bambini (2-11 anni) si raccomanda l'uso di velocità di infusione iniziali uguali a quelle utilizzate per gli adulti e vanno quindi regolate al fine di mantenere la risposta della contrazione muscolare al 10% del valore dell'ampiezza della contrazione di controllo o per mantenere 1 - 2 risposte dopo un treno di quattro impulsi (TOF).

Nei pazienti pediatrici l'esperienza con rocuronio bromuro nell'induzione dell'anestesia in sequenza rapida, è limitata. Pertanto il rocuronio bromuro deve essere evitato per agevolare l'intubazione tracheale durante l'induzione in sequenza rapida.

Pazienti anziani e pazienti con malattia epatica e/o delle vie biliari e/o con insufficienza renale

La dose di intubazione standard per i pazienti anziani e per i pazienti con malattia epatica e/o delle vie biliari e/o con insufficienza renale, durante l'anestesia standard è di 0,6 mg di rocuronio bromuro/Kg di peso corporeo. Per una induzione dell'anestesia in sequenza rapida, nei pazienti per i quali si prevede una durata prolungata dell'intervento, si deve prendere in considerazione una dose di 0,6 mg/Kg. Indipendentemente dalla tecnica anestetica usata, la dose di mantenimento raccomandata per tali pazienti è di 0,075 - 0,1 mg/Kg di rocuronio bromuro e la velocità di infusione raccomandata è di 0,3 - 0,4 mg/kg/h (vedere anche *Infusione Continua*). (Vedere anche paragrafo 4.4.)

Pazienti sovrappeso ed obesi

Quando usato nei pazienti sovrappeso o obesi (definiti come pazienti con un peso corporeo maggiore del 30% o più rispetto al peso corporeo ideale), le dosi devono essere ridotte tenendo presente il peso corporeo ideale.

Procedure in Terapia Intensiva

Intubazione tracheale

Per l'intubazione tracheale, devono essere usate le stesse dosi utilizzate per le procedure chirurgiche e sopra indicate.

Dose di mantenimento

E' raccomandato l'uso di una dose di carico iniziale di 0.6 mg/kg di rocuronio bromuro, seguita da infusione continua non appena l'ampiezza della risposta di contrazione è pari al 10% o alla ricomparsa di 1 - 2 contrazioni dopo una serie di 4 impulsi. Il dosaggio deve sempre essere regolato sulla base dell'effetto sul paziente. La velocità di infusione iniziale raccomandata per il mantenimento del blocco neuromuscolare dell'80-90% (1 - 2 risposte alla stimolazione TOF) nei pazienti adulti è di 0.3-0.6 mg/kg/h, durante la prima ora di somministrazione, che dovrà essere ridotta durante le successive 6-12 ore, in base alla risposta individuale. Dopo tale periodo, la dose individuale necessaria per ciascun paziente, rimane relativamente costante.

In studi clinici controllati è stata riscontrata una grande variabilità nelle velocità di infusione orarie tra i pazienti, con velocità medie di infusione/per ora che variano tra 0,2-0,5 mg/kg/h in base alla natura e al livello di insufficienza dell'organo, ad un eventuale trattamento concomitante e alle caratteristiche del singolo paziente.

Per ottenere un controllo ottimale del paziente, è fortemente raccomandato un monitoraggio della trasmissione neuromuscolare. E' stata studiata la somministrazione fino a 7 giorni.

Popolazioni particolari

Rocuronio Hikma non è raccomandato per facilitare la ventilazione meccanica in terapia intensiva in pazienti pediatriche e geriatriche a causa della mancanza di dati sull'efficacia e la sicurezza.

Metodo di somministrazione

Rocuronio Hikma è somministrato per via endovenosa sia come iniezione in bolo che per infusione continua (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Poichè Rocuronio Hikma causa paralisi dei muscoli respiratori, è obbligatorio l'uso di un respiratore artificiale per i pazienti trattati con questo farmaco fino a che non viene ripristinata un'adeguata respirazione spontanea. Come con tutti gli agenti bloccanti neuromuscolari, è importante prevedere le difficoltà di intubazione, in particolare quanto vengono usati nell'ambito di una tecnica di induzione in sequenza rapida.

Come con altri agenti bloccanti neuromuscolari, con rocuronio è stato evidenziato un blocco neuromuscolare residuo. Al fine di prevenire complicazioni risultanti dal blocco neuromuscolare residuo, si raccomanda di estubare il paziente solo dopo che si è sufficientemente ripreso dal blocco neuromuscolare. Pazienti geriatrici (65 anni o oltre) possono avere maggior rischio di blocco residuo neuromuscolare. Devono, inoltre, essere considerati altri fattori che possono essere causa del blocco neuromuscolare residuo dopo l'estubazione, nella fase post-operatoria (interazioni tra farmaci e condizioni del paziente). Qualora non utilizzato nella pratica clinica standard, va presa in considerazione l'utilizzazione di un agente antagonizzante (come sugammadex o inibitori dell'acetilcolinestasi), in particolare in quei casi in cui è verosimile che si verifichi un blocco neuromuscolare residuo.

Sono state segnalate alte frequenze di sensibilità crociata tra agenti bloccanti neuromuscolari. Quindi, se possibile, prima della somministrazione di rocuronio, dovrebbe essere esclusa l'ipersensibilità ad altro agente bloccante neuromuscolare.

Rocuronio Hikma dovrebbe essere utilizzato in pazienti sensibili solo quando assolutamente necessario. Pazienti che hanno avuto reazione di ipersensibilità sotto anestesia generale dovrebbero di conseguenza fare test di ipersensibilità ad altri bloccanti neuromuscolari.

Rocuronio può aumentare la frequenza cardiaca.

In generale, a seguito di un utilizzo a lungo termine degli agenti bloccanti neuromuscolari, nelle Unità di Terapia Intensiva, è stata evidenziata una prolungata paralisi e/o debolezza muscolo-scheletrica. Al fine di contribuire ad evitare il possibile prolungamento del blocco neuromuscolare e/o sovradosaggio, è assolutamente necessario che la trasmissione neuromuscolare sia monitorata per tutta la durata d'uso degli agenti bloccanti neuromuscolari. Inoltre, i pazienti dovranno ricevere analgesia e sedazione adeguate. A ciò va aggiunto che gli agenti bloccanti neuromuscolari devono essere dosati sulla base della risposta individuale dei pazienti da o sotto la supervisione di clinici esperti che conoscono bene gli effetti e le appropriate tecniche di monitoraggio neuromuscolare.

Nelle Unità di Terapia Intensiva, dopo la somministrazione a lungo termine di altri agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti in combinazione con terapia corticosteroidica, è stata regolarmente evidenziata miopatia. Di conseguenza per i pazienti che ricevono sia agenti bloccanti neuromuscolari che corticosteroidi, il tempo di utilizzo dei bloccanti neuromuscolari deve essere limitato il più possibile.

Qualora il sussametonio venga utilizzato per l'intubazione, la somministrazione di Rocuronio Hikma deve essere ritardata finché il paziente non si è clinicamente ristabilito dal blocco neuromuscolare indotto dal sussametonio.

Poiché il rocuronio bromuro è sempre usato con altri medicinali e poiché esiste il rischio che si manifesti ipertermia maligna durante l'anestesia, anche in assenza di fattori scatenanti, i medici devono conoscere bene i sintomi precoci, la diagnosi di conferma e il trattamento dell'ipertermia maligna prima di iniziare una qualsiasi anestesia. Studi effettuati su animali hanno dimostrato che il rocuronio bromuro non è un fattore scatenante dell'ipertermia maligna. Durante la fase di sorveglianza post marketing sono stati osservati rari casi di ipertermia maligna con rocuronio bromuro; tuttavia, l'associazione causale non è stata dimostrata.

Le seguenti condizioni possono influenzare la farmacocinetica e/o la farmacodinamica di Rocuronio Hikma

Patologie delle vie epatiche o biliari ed insufficienza renale.

Poiché il rocuronio viene eliminato attraverso le urine e la bile, deve essere utilizzato con cautela in pazienti con patologie epatiche e/o patologie biliari e/o insufficienza renale, clinicamente significative. In questi gruppi di pazienti è stato evidenziato un prolungamento dell'azione di rocuronio bromuro con dosi 0.6 mg/kg. .

Tempo di circolo prolungato

Condizioni associate ad un prolungato tempo di circolo, quali malattie cardiovascolari, età avanzata e stato edematoso, che comportano un aumentato volume di distribuzione, possono contribuire ad un prolungamento del tempo necessario all'inizio dell'azione. La durata d'azione può anche essere prolungata a seguito di una ridotta clearance plasmatica.

Malattie neuromuscolari

Come con altri agenti bloccanti neuromuscolari, Rocuronio Hikma deve essere usato con estrema cautela nei pazienti affetti da una malattia neuromuscolare o dopo una poliomielite, poiché, in questi casi, la risposta agli agenti bloccanti neuromuscolari può essere notevolmente alterata. L'ampiezza e la direzione di tale alterazione possono variare notevolmente. Nei pazienti affetti da miastenia grave o da sindrome miastenica (Eaton-Lambert), piccole dosi di Rocuronio Hikma possono avere intensi effetti e devono essere adattate alla risposta.

Ipotermia

Nell'intervento chirurgico condotto in condizioni di ipotermia, l'effetto del blocco neuromuscolare di Rocuronio Hikma risulta aumentato e la durata prolungata.

Obesità

Come altri agenti bloccanti neuromuscolari, Rocuronio Hikma può portare a una durata prolungata ed ad un recupero spontaneo prolungato nei pazienti obesi quando le dosi somministrate sono calcolate sulla base del peso corporeo reale.

Ustioni

E' noto che pazienti con ustioni sviluppano resistenza agli agenti bloccanti neuromuscolari non-depolarizzanti. E' necessario adattare il dosaggio alla risposta.

Condizioni che possono aumentare gli effetti di Rocuronio Hikma

Ipotassiemia (ad es. dopo vomito grave, diarrea e terapia diuretica), ipermagnesemia, ipocalcemia (dopo trasfusioni massive), ipoproteinemia, disidratazione, acidosi, ipercapnia, cachessia.

Gravi alterazioni elettrolitiche, pH del sangue alterato o disidratazione devono quindi essere corretti appena possibile.

Questo prodotto medicinale contiene meno di 1mmol di sodio (23 mg) per dose, perciò è da considerarsi essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I seguenti farmaci, è stato evidenziato, influenzano l'ampiezza e/o la durata di azione degli agenti bloccanti neuromuscolari non-depolarizzanti.

Effetti di altri farmaci su Rocuronio Hikma

Effetto potenziato:

- Anestetici volatili alogenati potenziano il blocco neuromuscolare di Rocuronio Hikma. L'effetto risulta evidente solo con le dosi di mantenimento (vedere paragrafo 4.2). Potrebbe risultare inibito anche l'antagonismo del blocco con gli inibitori dell'acetilcolinesterasi.
- Dopo intubazione con sussametonio (vedi paragrafo 4.4).
- Nelle Unità di Terapia Intensiva, l'uso concomitante di corticosteroidi a lungo termine e Rocuronio Hikma può portare ad un prolungamento della durata del blocco neuromuscolare o della miopatia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Altri farmaci:

- antibiotici: aminoglicosidi, lincosamidi e antibiotici polipeptidici, antibiotici acilamino-penicillinici.
- diuretici, chinidina ed il suo isomero chinina, sali di magnesio, agenti bloccanti i canali del calcio, sali di litio, anestetici locali (lidocaina per via endovenosa, bupivacaina epidurale), e somministrazione acuta di fenitoina o agenti β -bloccanti.

E' stata evidenziata ricurarizzazione dopo la somministrazione post-operatoria di: aminoglicosidi, lincosamidi antibiotici polipeptidici ed acilamino-penicillinici, chinidina, chinina e sali di magnesio (vedere paragrafo 4.4).

Effetto ridotto:

- Precedente somministrazione cronica di fenitoina o carbamazepina.
- Cloruro di calcio, cloruro di potassio
- Inibitori della proteasi (gabesato, ulinastatina).

Effetto variabile:

- Somministrazione di altri agenti bloccanti neuromuscolari non-depolarizzanti in combinazione con Rocuronio Hikma possono produrre diminuzione o potenziamento del blocco neuromuscolare, a seconda dell'ordine con cui è stata effettuata la somministrazione e l'agente bloccante neuromuscolare utilizzato.
- La somministrazione di sussametonio successiva alla somministrazione di Rocuronio Hikma può produrre potenziamento o attenuazione dell'effetto bloccante neuromuscolare di Rocuronio Hikma.

Effetti di Rocuronio Hikma su altri farmaci

Rocuronio Hikma in associazione con lidocaina può indurre un più rapido inizio dell'azione della lidocaina.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi specifici di interazione. Le interazioni sopra riportate per gli adulti e le speciali avvertenze e precauzioni per l'uso (vedere paragrafo 4.4), devono essere tenute in considerazione anche per i pazienti pediatrici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Per rocuronio bromuro, non sono disponibili dati clinici relativi alla esposizione durante la gravidanza. Studi sugli animali non hanno evidenziato effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale. E' necessaria cautela nelle prescrizioni di Rocuronio Hikma a donne in gravidanza.

Taglio Cesareo

In pazienti che devono sottoporsi a taglio cesareo, Rocuronio Hikma può essere usato come parte della tecnica di induzione in sequenza rapida, purché non si prevedano difficoltà di intubazione e che sia somministrata una sufficiente dose di agente anestetico, oppure dopo avere eseguito l'intubazione facilitata dalla somministrazione di succinilcolina. Comunque, Rocuronio Hikma somministrato in dosi di 0.6 mg/kg non può produrre adeguate condizioni per l'intubazione fino a 90 secondi dopo la somministrazione. E' stato dimostrato che tale dose è sicura nelle partorienti che stanno per sottoporsi a taglio cesareo. Rocuronio Hikma non influenza l'indice di Apgar, relativo al tono muscolare fetale o sull'adattamento cardiorespiratorio.

Da un campione di sangue ottenuto dal cordone ombelicale è evidente che si verifica solo un limitato attraversamento della placenta di rocuronio bromuro che, comunque, non dà luogo alla osservazione di effetti clinici avversi nel neonato.

Nota 1: Dosi di 1.0 mg/kg sono state studiate durante l'induzione dell'anestesia in sequenza rapida, ma non in pazienti con taglio Cesareo. Di conseguenza, solamente il dosaggio di 0,6 mg/kg è raccomandato in questo gruppo di pazienti.

Nota 2: L'effetto antagonista del blocco neuromuscolare indotto da agenti bloccanti neuromuscolari può essere inibito, o non soddisfacente, in pazienti che ricevono sali di magnesio per tossiemia gravidica, perché i sali di magnesio aumentano il blocco neuromuscolare. Di conseguenza, in tali pazienti il dosaggio di Rocuronio Hikma deve essere ridotto ed adattato alla risposta della contrazione muscolare.

Allattamento

Non è noto se rocuronio bromuro sia escreto nel latte materno. Studi sugli animali hanno evidenziato livelli non significativi di rocuronio bromuro nel latte materno.

Livelli non significativi di rocuronio bromuro sono stati trovati nel latte di ratti che allattavano.

Non ci sono dati umani in merito all'uso di Rocuronio Hikma durante l'allattamento.

Rocuronio bromuro deve essere somministrato alle donne che allattano solo quando, secondo il medico curante i benefici superano i rischi. Dopo la somministrazione di una singola dose, si raccomanda di astenersi dal prossimo allattamento al seno per cinque emivite di eliminazione di rocuronio, cioè per circa 6 ore.

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

Poiché Rocuronio Hikma è utilizzato come coadiuvante in anestesia generale, per i pazienti trattati ambulatorialmente devono essere intraprese le medesime usuali misure precauzionali che vengono adottate dopo l'anestesia generale..

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco che si verificano più comunemente includono dolore/reazione alla sede di iniezione, modifiche nei segnali vitali e blocco neuromuscolare prolungato. Dopo l'immissione in commercio, le reazioni avverse gravi al prodotto, più frequentemente segnalate sono quelle anafilattiche ed anafilattoide e i sintomi ad esse associate. Si vedano anche le spiegazioni nella tabella di seguito riportata.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

MedDRA SOC	Terminologia preferita ¹		
	Non comune/raro ² (<1/100, >1/10 000)	Molto raro (<1/10 000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità Reazione anafilattica Reazione anafilattoide Shock anafilattico Shock anafilattoide	
Patologie del sistema nervoso		Paralisi flaccida	
Patologie cardiache	Tachicardia		Sindrome di Kounis
Patologie vascolari	Ipotensione	Collasso circolatorio e shock Vampate di calore	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Broncospasmo	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Edema angioneurotico Orticaria Rash Rash Eritematoso	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Debolezza muscolare ³ Miopatia steroidea ³	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Farmaco inefficace Effetto del farmaco/ riduzione della risposta terapeutica Effetto del farmaco/ risposta terapeutica aumentata Dolore alla sede di iniezione Reazione alla sede di iniezione	Edema facciale	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Blocco neuromuscolare prolungato Ritardato risveglio dall'anestesia	Complicazione respiratoria causata dall'anestesia	

¹ Le frequenze riportate sono stime ottenute dalle segnalazioni del sistema di farmacovigilanza e dati generali di letteratura.

² I dati ottenuti tramite il sistema di farmacovigilanza non possono fornire dati precisi relativi all'incidenza. Per tale ragione, la frequenza di riferimento delle segnalazioni è stata divisa in due intervalli di frequenza, piuttosto che in cinque.

³ Dopo un utilizzo a lungo termine nelle Unità di Terapia Intensiva

Anafilassi

Sebbene molto rare, sono state segnalate gravi reazioni anafilattiche agli agenti bloccanti neuromuscolari, incluso Rocuronio Hikma.

Reazioni anafilattiche/anafilattoidi sono: broncospasmo, alterazioni a livello cardiovascolare (es: ipotensione, tachicardia, collasso circolatorio – shock), e modifiche cutanee (es: angioedema, orticaria). Tali reazioni, in alcuni casi, sono state fatali. Data la gravità di queste reazioni, bisogna considerare che esse possano verificarsi e prendere quindi le necessarie precauzioni.

Poichè gli agenti bloccanti neuromuscolari sono noti per essere in grado di indurre rilascio di istamina sia localmente, alla sede di iniezione, che sistemicamente, quando si somministrano questi farmaci devono sempre essere tenuto in considerazione il possibile verificarsi di fenomeni quali prurito e reazione eritematosa alla sede di iniezione e/o reazioni istaminoidi generalizzate (anafilattoidi) (si veda anche quanto detto sopra a proposito delle reazioni anafilattoidi).

Negli studi clinici è stato evidenziato solo un leggero aumento dei livelli medi plasmatici di istamina, a seguito di somministrazione rapida in bolo di 0.3 – 0.9 mg/kg di rocuronio bromuro.

Blocco neuromuscolare prolungato

La reazione avversa più frequente alla classe degli agenti bloccanti non depolarizzanti consiste in un allungamento dell'azione farmacologica oltre il periodo di tempo necessario. Tale reazione può andare dalla debolezza muscolare scheletrica alla paralisi profonda e prolungata della muscolatura scheletrica che porta ad una insufficienza respiratoria o all'apnea.

Miopatia

Nelle Unità di Terapia Intensiva, è stata evidenziata miopatia dopo l'uso di vari agenti bloccanti neuromuscolari in combinazione con corticosteroidi (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni locali alla sede di iniezione

Durante l'induzione dell'anestesia in sequenza rapida, è stato evidenziato dolore durante l'iniezione, in particolare quando il paziente non ha ancora perso completamente conoscenza e soprattutto quando viene utilizzato propofol quale agente induttore. Negli studi clinici, è stato evidenziato dolore durante l'iniezione nel 16% dei pazienti che si è sottoposto ad induzione di anestesia in sequenza rapida con propofol e in meno dello 0,5% dei pazienti che si sono sottoposti ad induzione dell'anestesia in sequenza rapida con fentanil e tiopentale.

Popolazione pediatrica

Una meta-analisi su 11 studi clinici in pazienti pediatrici (n=704) trattati con rocuronio bromuro (fino a 1 mg/kg) ha evidenziato che la tachicardia è stata rilevata come reazione avversa al farmaco con una 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 al sito www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio e blocco neuromuscolare prolungato, il paziente deve continuare a ricevere il supporto di ventilazione e sedazione.

Ci sono due opzioni per l'antagonismo del blocco neuromuscolare: (1) Negli adulti può essere utilizzato sugammadex per antagonizzare il blocco intenso e profondo. Il dosaggio di sugammadex da somministrare dipende dal livello del blocco neuromuscolare. (2)

Un inibitore dell'acetilcolinesterasi, in dosi adeguate, (es: neostigmina, edrofonio, piridostigmina) o sugammadex può essere usato nella fase iniziale della ripresa spontanea in dosi adeguate. Qualora la somministrazione di un agente inibitore della acetilcolinesterasi non riuscisse ad antagonizzare gli effetti neuromuscolari di Rocuronio Hikma, la ventilazione assistita deve continuare fino alla ripresa della respirazione spontanea. Dosaggi ripetuti di un inibitore della acetilcolinesterasi possono essere pericolosi.

In studi su animali, non si sono evidenziate gravi depressioni delle funzioni cardiovascolari che provocassero collasso cardiaco, fino a quando non è stata somministrata una dose cumulativa di $750 \times ED_{90}$ (135 mg/kg di rocuronio bromuro).

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Miorilassanti, miorilassanti ad azione periferica, ,
Codice ATC: M03AC09.

Meccanismo d'azione

Rocuronio Hikma (rocuronio bromuro) è un agente bloccante neuromuscolare non depolarizzante ad azione intermedia e a rapida latenza, che possiede tutte le caratteristiche azioni farmacologiche di questa classe di farmaci (curariformi). Agisce in maniera competitiva sui recettori per l'acetilcolina nicotinici situati sulla placca motrice. Questa azione è antagonizzata dagli inibitori della acetilcolinesterasi quali neostigmina, edrofonio e piridostigmina.

Effetti farmacodinamici

La ED_{90} (dose necessaria per ottenere una depressione del 90% della contrazione del pollice alla stimolazione del nervo ulnare) durante l'anestesia endovenosa è approssimativamente di 0.3 mg/kg di rocuronio bromuro. La ED_{95} nei neonati è più bassa che negli adulti e nei bambini (0.25, 0.35 e 0.40 mg/kg rispettivamente)

La durata clinica (tempo necessario fino a che non si è raggiunto un recupero spontaneo del 25% della risposta di controllo) con 0.6 mg/kg di rocuronio bromuro è di 30-40 minuti. La durata totale (tempo necessario al recupero spontaneo del 90% della risposta di controllo) è di 50 minuti. Il tempo medio di recupero spontaneo di risposta nell'intervallo dal 25% al 75% (indice di recupero) dopo una dose in bolo di 0.6 mg/kg di rocuronio bromuro, è di 14 minuti. Con dosaggi inferiori a 0.3 – 0.45 mg/kg di rocuronio bromuro ($1 - 1\frac{1}{2} \times ED_{90}$), l'inizio dell'azione risulta più lento e la durata della stessa è più corta. Con dosi più alte (2mg/kg), la durata clinica è di 110 minuti.

Intubazione durante l'anestesia di routine.

Entro 60 secondi dopo la somministrazione endovenosa di una dose di 0.6 mg/kg di rocuronio bromuro ($2 \times ED_{90}$ in condizioni di anestesia endovenosa), possono essere raggiunte le condizioni adeguate per l'intubazione in quasi tutti i pazienti, condizioni che nell'80% dei casi sono giudicate eccellenti. Per qualsiasi tipo di procedura, entro 2 minuti si produce una paralisi generale adeguata. Dopo la somministrazione di 0.45 mg/kg di rocuronio bromuro, condizioni di intubazione accettabili si producono dopo 90 secondi.

Induzione in sequenza rapida

Durante l'induzione dell'anestesia in sequenza rapida in pazienti sotto anestesia con propofol o fentanil/tiopentale, a seguito della somministrazione di una dose di 1.0 mg/kg di rocuronio bromuro, condizioni adeguate per l'intubazione sono raggiunte entro 60 secondi nel 93% e nel 96% dei pazienti rispettivamente. Di questi, il 70% è giudicato eccellente. La durata clinica con questa dose è di circa 1 ora, trascorsa la quale il blocco neuromuscolare può essere antagonizzato in maniera sicura.

In pazienti anestetizzati con propofol o fentanil/tiopentale, mediante la tecnica di induzione in rapida sequenza, dopo la somministrazione di una dose di 0.6 mg/kg di rocuronio bromuro, adeguate condizioni di intubazione vengono raggiunte entro 60 secondi nel 81% e nel 75% dei pazienti rispettivamente.

Popolazione pediatrica

Il tempo medio di insorgenza in neonati, lattanti e bambini alla dose di 0.6 mg/kg usata per l'intubazione, è leggermente più breve che negli adulti.

Il confronto con gruppi di pazienti in età pediatrica ha evidenziato che il tempo medio di insorgenza nei neonati e negli adolescenti (1.0 min.) è leggermente più lungo di quello in lattanti, bambini e giovani (0.4, 0.6 e 0.8 min., rispettivamente). La durata del rilassamento ed il tempo di recupero tende ad essere più breve nei bambini rispetto a quello dei neonati e degli adulti. Il confronto con gruppi in età pediatrica ha evidenziato che il tempo medio per la ricomparsa di T₃ era prolungato nei neonati e negli infanti (56.7 e 60.7 min., rispettivamente) quando confrontato con quello dei bambini, giovani ed adolescenti (45.4, 37.6 e 42.9 min., rispettivamente).

Tempo medio di insorgenza (SD) e la durata clinica dopo somministrazione di una dose iniziale per intubazione di 0.6 mg/kg di rocuronio durante l'anestesia con sevoflurano/ossido nitroso e isoflurano/ossido nitroso (mantenimento) Gruppo PP (Pazienti pediatrici)*

	Tempo massimo di blocco ** (min)	Tempo di ricomparsa del T ₃ ** (min)
Neonati (0-27 giorni) n=10	0.98 (0.62)	56.69 (37.04) n=9
Infanti (28 giorni-2 mesi) n=11	0.44 (0.19) n=10	60.71 (16.52)
Bambini (3 mesi-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 dalla fine della somministrazione della dose di rocuronio per l'intubazione.

Pazienti geriatrici e pazienti con patologie epatiche e/o del tratto biliare e/o con insufficienza renale.

La durata d'azione delle dosi di mantenimento di 0,15 mg/kg di rocuronio bromuro potrà risultare più lunga nei casi di anestesia con enflurano e isoflurano nei pazienti geriatrici e nei pazienti con patologia epatica e/o renale (circa 20 minuti) rispetto a quei pazienti senza compromissione delle funzioni degli organi escretori sottoposti ad anestesia endovenosa (circa 13 minuti) (vedere paragrafo 4.2). Non è stato osservato alcun effetto da accumulo (progressivo aumento della durata d'azione) a seguito di dosi ripetute di mantenimento nelle quantità consigliate.

Unità di Terapia Intensiva

A seguito di infusione continua nelle Unità di Terapia Intensiva, il tempo di recupero per tornare ad un treno di quattro impulsi, con un valore pari a 0.7, dipende dal livello di blocco alla fine dell'infusione. Dopo un'infusione continua di 20 ore o più, il valore mediano (intervallo) del tempo

intercorrente tra la ricomparsa del T2 alla stimolazione di un treno di 4 impulsi e il ritorno ad un treno di quattro impulsi con un valore pari a 0,7 è di circa 1.5 (1-5) ore, in pazienti che non presentano un quadro di insufficienza multiorgano e 4 (1-25) ore in pazienti con insufficienza multiorgano.

Chirurgia cardiovascolare

Nei pazienti che devono sottoporsi a chirurgia cardiovascolare, le modifiche cardiovascolari più comuni durante l'inizio del blocco massimo dopo la somministrazione di una dose di 0,6-0,9 mg/Kg di peso corporeo di rocuronio bromuro sono un aumento minimo e clinicamente non significativo della frequenza cardiaca fino al 9% e un aumento della pressione arteriosa media fino al 16% rispetto ai valori di controllo.

Antagonizzazione del rilassamento muscolare

La somministrazione di inibitori della acetilcolinesterasi, (neostigmina, piridostigmina o edrofonio) alla ricomparsa della risposta T₂ o ai primi segni di recupero clinico, antagonizza l'azione del Rocuronio Hikma.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione endovenosa di una dose singola in bolo di rocuronio bromuro, la concentrazione plasmatica segue tre fasi esponenziali. Negli adulti normali, l'emivita media di eliminazione (95% CI) è di 73 (66-80) minuti, il volume (apparente) di distribuzione allo stato stazionario (steady state) è di 203 (193-214) ml/kg e la clearance plasmatica è di 3.7 (3.5-3.9) ml/kg/min.

Rocuronio è escreto nelle urine e nella bile. L'escrezione nelle urine si avvicina al 40% entro 12-24 ore. Dopo iniezione di una dose radiomarcata di rocuronio bromuro, l'escrezione del marcato è in media del 47% nelle urine e del 43% nelle feci, dopo 9 giorni. Approssimativamente il 50% è recuperato come composto immutato. Nessun metabolita viene rilevato nel plasma.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica del rocuronio bromuro nei pazienti pediatrici (n=146) con età compresa tra 0 e 17 anni è stata valutata utilizzando un'analisi di popolazione e raggruppando i dati di farmacocinetica ottenuti da due studi clinici con anestesia a base di sevoflurano (induzione) e isoflurano/ossido nitroso (mantenimento). Tutti i parametri farmacocinetici sono stati trovati essere linearmente proporzionali al peso corporeo, dato evidenziato da una clearance simile ($1 \text{ hr}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$). Il volume di distribuzione (1 kg^{-1}) e l'emivita di eliminazione (h) si riduce con l'età (anni). I parametri farmacocinetici tipici dei pazienti pediatrici per ciascun gruppo di età, è qui di seguito riassunto:

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

Parametri Farmacocinetic i	Intervallo di età dei pazienti				
	Neonati a termine (0-27 giorni)	Infanti (28 giorni a 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 (l/kg)	0.42 (0.06)	0.31 (0.03)	0.23 (0.03)	0.18 (0.02)	0.18 (0.01)
t $\frac{1}{2}\beta$ (hr.)	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 patologie epatiche e/o del tratto biliare e/o insufficienza renale.

In studi controllati, la clearance plasmatica nei pazienti geriatrici e nei pazienti con disfunzione renale è risultata ridotta, nella maggior parte degli studi, comunque, senza raggiungere livelli statisticamente significativi. Nei pazienti con patologia epatica, l'emivita media di eliminazione è prolungata di 30 minuti e la clearance plasmatica media è ridotta a 1 ml/kg/min. (vedere paragrafo 4.2)

Unità di Terapia Intensiva

Quando il farmaco è somministrato in infusione continua per 20 ore più, per facilitare la ventilazione meccanica, l'emivita media di eliminazione ed il volume (apparente) medio di distribuzione allo stato stazionario, risultano aumentati. In studi clinici controllati, si evidenzia una grande variabilità tra pazienti, correlata alla natura e alla estensione della (multipla) insufficienza d'organo e alle caratteristiche individuali del paziente. In pazienti con insufficienza multi organo è stata evidenziata un'emivita media (\pm SD) di eliminazione di 21.5 (\pm 3.3) ore, un volume (apparente) di distribuzione allo stato stazionario (steady state) di 1.5 (\pm 0.8) l/kg e una clearance plasmatica di 2.1 (\pm 0.8) ml/kg/min. (Vedere paragrafo 4.2)

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi non clinici, effetti sono stati osservati solo per esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto alla esposizione massima nell'uomo, e che indica una scarsa rilevanza clinica. Non ci sono modelli animali per simulare la situazione clinica estremamente complessa di un paziente in una Unità di Terapia Intensiva. Di conseguenza, la sicurezza di Rocuronio Hikma quando utilizzato per facilitare la ventilazione meccanica nelle Unità di Terapia Intensiva, è principalmente basata sui risultati ottenuti dagli studi clinici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Rocuronio Hikma contiene i seguenti eccipienti:

- Sodio acetato triidrato
- Sodio cloruro
- Sodio idrossido (per la regolazione del pH)
- Acido acetico (per la regolazione del pH)
- Acqua per preparazioni iniettabili

Non è stato aggiunto nessun conservante

6.2 Incompatibilità

E' stata documentata incompatibilità fisica per rocuronio quando viene aggiunto a soluzioni contenenti i seguenti farmaci: amfotericina, amoxicillina, azatioprina, cefazolina, cloxacillina, desametasone, diazepam, enoximone, eritromicina, famotidina, furosemide, idrocortisone sodio succinato, insulina, intralipid, metohexital, metilprednisolone, prednisolone sodio succinato, tiopentale, trimetoprim e vancomicina.

Questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto quelli elencati nel paragrafo 6.6.

Se Rocuronio Hikma viene somministrato attraverso la stessa linea di infusione che è anche usata per altri farmaci, è importante che tale linea di infusione venga adeguatamente lavata (ad es: con soluzione 0,9% di NaCl) tra la somministrazione di Rocuronio Hikma ed i farmaci per i quali è stata dimostrata l'incompatibilità con Rocuronio Hikma o per i quali la compatibilità con Rocuronio Hikma non è stata stabilita.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso : 2 anni se conservato alle condizioni raccomandate (vedere paragrafo Precauzioni particolari per la conservazione). La data riportata sull'astuccio e sull'etichetta del flaconcino è la data di scadenza; questa è la data fino a quando Rocuronio Hikma può essere utilizzato.

Dopo la prima apertura:

Poichè Rocuronio Hikma non contiene conservanti , la soluzione deve essere utilizzata immediatamente dopo l'apertura del flaconcino.

Dopo la diluizione con i liquidi di infusione (vedi paragrafo 6.6), la stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente (da 15°C a 25°C). Da un punto di vista microbiologico, il prodotto diluito deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, le condizioni ed il tempo di stoccaggio durante l'utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore/amministratore e normalmente non devono superare le 24 ore a 2-8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Conservazione fuori dal frigorifero:

il medicinale può essere conservato ad una temperatura fino a 25°C per un massimo di 16 settimane, dopo le quali deve essere eliminato. Il medicinale non deve essere nuovamente conservato in frigorifero dopo essere stato tenuto fuori dal frigorifero. Il periodo di conservazione non deve superare la data di scadenza.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del prodotto medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Rocuronio Hikma è confezionato in flaconi da 5ml in vetro tipo I, incolore, con tappo e ghiera flip-off. Il tappo del flacone non contiene lattice.

Confezionamento: 10 flaconi.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Sono stati condotti studi di compatibilità con i seguenti fluidi di infusione: in concentrazione nominale di 1mg/ml Rocuronio Hikma è dimostrato essere compatibile con: 0.9% NaCl, 5% Destrosio, 5% Destrosio in soluzione salina, Acqua per Soluzioni Iniettabili Sterile e Ringer Lattato. La somministrazione deve iniziare immediatamente dopo la miscelazione e deve essere completata entro le 24 ore.

Il prodotto non utilizzato o il materiale di rifiuto devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da M6, n°8, 8A, 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT

Portogallo

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

042577015 - "10 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE" 10 FLACONCINI IN VETRO DA 50MG/5ML

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07 giugno 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco