

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rocuronio Kabi 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 flaconcino da 2,5 ml contiene 25 mg di rocuronio bromuro.

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione.

Soluzione chiara, da incolore a leggermente giallo-marrone.

pH della soluzione: 3,8 - 4,2

Osmolarità: 271 - 312 mOsmol/l

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rocuronio Kabi 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 tracheale durante l'induzione abituale (di routine) e per ottenere il rilassamento muscoloscheletrico nel corso dell'intervento chirurgico. Negli adulti Rocuronio Kabi è inoltre indicato per facilitare l'intubazione endotracheale durante l'induzione in sequenza rapida e come coadiuvante nelle Unità di Terapia Intensiva (e.g. per facilitare l'intubazione) per l'impiego a breve termine.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il rocuronio bromuro deve essere somministrato solamente da personale con esperienza, pratico con l'uso dei bloccanti neuromuscolari. Strutture e personale adeguati per l'intubazione endotracheale e la ventilazione artificiale devono essere disponibili per un uso immediato.

Come per gli altri miorilassanti, il dosaggio del rocuronio bromuro deve essere stabilito in maniera individuale per ogni paziente. Nello stabilire la dose devono essere presi in considerazione il tipo di anestesia e la durata prevista dell'intervento, il tipo di sedazione e la durata prevista di ventilazione meccanica, la possibile interazione con altri farmaci che sono somministrati contemporaneamente e le condizioni del paziente. Si consiglia l'uso di una tecnica di monitoraggio neuromuscolare adeguata per monitorare il blocco neuromuscolare e il recupero. Gli anestetici inalatori potenziano gli effetti del blocco neuromuscolare del rocuronio bromuro. Questo potenziamento diventa clinicamente rilevante nel corso dell'anestesia quando viene raggiunta una certa concentrazione tissutale delle sostanze volatili. Di conseguenza, l'adattamento deve essere fatto somministrando dosi di mantenimento più piccole ad intervalli meno frequenti o usando velocità di infusione inferiori di rocuronio bromuro durante interventi di lunga durata (superiori ad 1 ora) in anestesia inalatoria. (vedere paragrafo 4.5)

Negli adulti le seguenti dosi consigliate possono essere usate come guida generale per l'intubazione tracheale e per il miorelaxamento in interventi di durata da breve a lunga e per l'uso 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 di rocuronio bromuro per kg di peso corporeo, che porta a condizioni di intubazione adeguate entro 60 secondi in quasi tutti i pazienti. Si raccomanda una dose di 1 mg di rocuronio bromuro per kg di peso corporeo per facilitare le condizioni di intubazione tracheale durante l'induzione a sequenza rapida dell'anestesia, dopo la quale si hanno condizioni adeguate per l'intubazione entro 60 secondi in quasi tutti i pazienti. Se una dose di 0,6 mg di rocuronio bromuro per kg di peso corporeo viene usata per un'induzione a sequenza rapida dell'anestesia, si raccomanda di intubare il paziente 90 secondi dopo la somministrazione di rocuronio bromuro.

Dosi elevate

Se in singoli pazienti dovesse rendersi necessaria la somministrazione di dosi più elevate di rocuronio bromuro, non vi è indicazione dagli studi clinici che l'uso di dosi iniziali di rocuronio bromuro fino a 2 mg/kg sia associato ad un aumento della frequenza o gravità di effetti cardiovascolari. L'impiego di dosaggi elevati di rocuronio bromuro riduce il tempo di insorgenza e prolunga la durata d'azione (vedere il paragrafo 5.1).

Dose di mantenimento

La dose di mantenimento consigliata è di 0,15 mg di rocuronio bromuro per kg. In caso di anestesia inalatoria a lungo termine essa deve essere ridotta a 0,075 - 0,1 mg di rocuronio bromuro per kg.

Le dosi di mantenimento si devono somministrare preferibilmente quando si assiste ad un recupero dal blocco neuromuscolare dopo stimolazione di un valore pari al 25% del valore di controllo o quando si verificano da 2 a 3 risposte alla stimolazione dopo un treno di quattro impulsi (TOF).

Infusione continua

Se il rocuronio bromuro è somministrato mediante infusione continua, si raccomanda di dare una dose di carico di 0,6 mg/kg di peso corporeo di rocuronio bromuro e ai primi segni di recupero dal blocco neuromuscolare iniziare la somministrazione per infusione. La velocità d'infusione deve essere corretta in modo da mantenere il valore di recupero della risposta neuromuscolare al 10% del valore di controllo o di mantenere da 1 a 2 risposte dopo un treno di 4 impulsi (TOF).

Negli adulti sotto anestesia endovenosa, la velocità di infusione richiesta per mantenere il blocco neuromuscolare a questi livelli varia da 0,3 - 0,6 mg/kg/h. Sotto anestesia inalatoria la velocità di infusione varia da 0,3 - 0,4 mg/kg/h.

E' essenziale monitorare continuamente il blocco neuromuscolare, poiché la velocità di infusione varia da paziente a paziente e con la tecnica anestetica usata.

Dosaggio nelle pazienti in gravidanza

Nelle pazienti sottoposte a taglio cesareo, si raccomanda di usare solamente una dose di 0,6 mg di rocuronio bromuro per kg di peso corporeo, dal momento che dosi di 1,0 mg/kg non sono state studiate in queste pazienti.

Il recupero del blocco neuromuscolare indotto da agenti bloccanti neuromuscolari potrebbe essere nullo o non soddisfacente in pazienti che hanno ricevuto sali di magnesio per tossiemia gravidica, poiché i sali di magnesio potenziano il blocco neuromuscolare. Pertanto in queste pazienti il dosaggio di Rocuronio Kabi dovrebbe essere ridotto o aggiustato in base alla risposta alla contrazione.

Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 4.6

Popolazione pediatrica

Per i neonati (0 - 27giorni), i lattanti (28 giorni fino a 2 mesi), i bambini piccoli (3 mesi fino a 23 mesi), i bambini (2 - 11 anni) e gli adolescenti (12 - 17 anni) le dosi raccomandate per l'intubazione durante l'anestesia di routine e la dose di mantenimento sono simili a quelle consigliate per l'adulto. Tuttavia la durata d'azione della dose singola d'intubazione sarà superiore nei neonati e negli infanti rispetto ai bambini (vedere paragrafo 5.1).

Per l'infusione continua nei pazienti pediatrici, le velocità di infusione, con l'eccezione dei bambini (2-11 anni), sono le stesse di quelle per gli adulti. Per i bambini di età compresa tra 2 e 11 anni potrebbero essere necessarie velocità di infusione più elevate.

Pertanto nei bambini (2-11 anni) si raccomandano velocità di infusione iniziali identiche a quelle degli adulti e queste devono essere aggiustate per mantenere una risposta di contrazione pari al 10% del valore di controllo o per mantenere 1 o 2 risposte alla stimolazione con treno di quattro (TOF) durante la procedura.

L'esperienza con rocuronio bromuro nell'induzione a sequenza rapida nei pazienti pediatrici è limitata. Pertanto il rocuronio bromuro non è raccomandato per la facilitazione della intubazione tracheale durante induzione a sequenza rapida nei pazienti pediatrici.

Dosaggio nei 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 pazienti con malattia epatica e/o delle vie biliari e/o con insufficienza renale durante l'anestesia di routine è di 0,6 mg di rocuronio bromuro per kg di peso corporeo. Per un'induzione a sequenza rapida dell'anestesia, nei pazienti per i quali si prevede una durata d'azione prolungata, si deve prendere in considerazione una dose di 0,6 mg per kg, tuttavia un'adeguata condizione per l'intubazione può non stabilirsi fino a 90 secondi dopo la somministrazione del rocuronio bromuro. Indipendentemente dalla tecnica anestetica usata, la dose di mantenimento raccomandata per questi pazienti è di 0,075 - 0,1 mg di rocuronio bromuro per kg e la velocità di infusione raccomandata è di 0,3 - 0,4 mg/kg/h (vedere Infusione Continua) (vedere anche paragrafo 4.4).

Dosaggio nei 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 prendendo in considerazione il peso corporeo ideale.

Procedure in terapia intensiva

Intubazione tracheale

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

Somministrazione

Il rocuronio bromuro è somministrato per via endovenosa (e.v.) sia come bolo che come infusione continua (per ulteriori informazioni vedere anche paragrafo 6.6).

Questo prodotto medicinale è inteso per uso singolo.

4.3 Controindicazioni

Il rocuronio bromuro è controindicato in pazienti con ipersensibilità al rocuronio bromuro o allo iodio bromuro o ad uno degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Dato che il rocuronio bromuro determina la paralisi dei muscoli respiratori è obbligatorio un supporto ventilatorio per i pazienti trattati con questo medicinale fino a che non venga ripristinata un'adeguata respirazione spontanea. Come con tutti i miorilassanti, è importante

prevedere le difficoltà di intubazione, soprattutto nella tecnica di induzione a sequenza rapida.

Come per altri agenti bloccanti neuromuscolari, anche per rocuronio è stato segnalato un residuo blocco neuromuscolare. Al fine di prevenire complicazioni risultanti da unresiduo blocco neuromuscolare, si raccomanda di estubare solamente dopo che il paziente si sia sufficientemente ripreso dal blocco neuromuscolare. I pazienti geriatrici (di età uguale o superiore a 65 anni) possono presentare un maggior rischio di blocco neuromuscolare residuo. Vanno tenuti in considerazione altri fattori che possono causare una curarizzazione residua dopo estubazione nella fase post-operatoria (come interazioni con farmaci o le condizioni del paziente). Se non usati come parte della procedura standard nella pratica clinica, può essere preso in considerazione l'impiego di antidoti (come sugammadex o inibitori dell'acetilcolinesterasi), specialmente in quei casi in cui si verifica più frequentemente curarizzazione residua.

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

Sono state segnalate alte percentuali di sensibilità crociata tra bloccanti neuromuscolari. Pertanto, ove possibile, prima di somministrare Rocuronio Kabi, deve essere esclusa ipersensibilità ai bloccanti neuromuscolari. Rocuronio Kabi deve essere usato solo quando risulta assolutamente necessario nei pazienti sensibili.

I pazienti che manifestano una reazione di ipersensibilità durante l'anestesia generale devono essere successivamente controllati per valutare ipersensibilità ad altri bloccanti neuromuscolari.

Livelli di dosaggio più alti di 0,9 mg per kg di rocuronio bromuro possono aumentare la frequenza cardiaca; questo effetto potrebbe controbilanciare la bradicardia prodotta da altri agenti anestetici o da stimolazione vagale.

In generale, a seguito di un uso a lungo termine di bloccanti neuromuscolari nelle Unità di Terapia Intensiva, è stata notata una prolungata paralisi e/o debolezza muscolo-scheletrica. Al fine di precludere il possibile prolungamento del blocco neuromuscolare e/o il sovradosaggio, si raccomanda vivamente che la trasmissione neuromuscolare venga monitorata attraverso l'uso di bloccanti neuromuscolari. In aggiunta, i pazienti devono ricevere una adeguata analgesia e sedazione. Inoltre, i bloccanti neuromuscolari devono essere dosati a seconda della risposta individuale del paziente. Questo deve essere fatto da o sotto la supervisione di clinici esperti che conoscono gli effetti e le appropriate tecniche di monitoraggio neuromuscolare.

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.

E' stata regolarmente segnalata l'insorgenza di miopatia a seguito della somministrazione a lungo termine di altri bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti in Unità di terapia intensiva, in associazione alla terapia con corticosteroidi. Pertanto, nei pazienti trattati sia con i bloccanti neuromuscolari che con i corticosteroidi, il periodo di impiego dei bloccanti neuromuscolari deve essere limitato il più possibile.

Il rocuronio deve essere somministrato solo dopo il recupero completo dal blocco neuromuscolare indotto da succinilcolina.

Le seguenti condizioni possono influenzare la farmacocinetica e/o la farmacodinamica del rocuronio bromuro.

Malattia epatica e/o delle vie biliari e insufficienza renale

Il rocuronio bromuro viene escreto con le urine e la bile. Pertanto deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche e/o biliari clinicamente significative e/o con danno renale. In questo gruppo di pazienti è stato osservato un prolungamento dell'azione con dosi di 0,6 mg di rocuronio bromuro per kg di peso corporeo.

Tempo di circolazione prolungato

Condizioni associate ad un prolungato tempo di circolazione, quali malattie cardiovascolari, età avanzata e stato edematoso, che comportano un aumentato volume di distribuzione, possono contribuire ad una più lenta insorgenza dell'azione. Anche la durata d'azione può essere prolungata a causa di una ridotta clearance plasmatica.

Malattia neuromuscolare

Come altri miorilassanti, il rocuronio bromuro 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 può variare largamente. In pazienti con miastenia grave o con sindrome miastenica (di Eaton-Lambert), la somministrazione di piccole dosi di rocuronio bromuro può produrre un effetto profondo e il dosaggio del rocuronio bromuro deve essere aggiustato secondo la risposta.

Ipotermia

In condizioni di ipotermia durante un intervento chirurgico, l'effetto del blocco neuromuscolare del rocuronio bromuro viene aumentato e la sua azione prolungata.

Obesità

Come altri miorilassanti, nei pazienti obesi, se le dosi somministrate sono calcolate sul reale peso corporeo, il rocuronio bromuro può produrre una durata prolungata ed un recupero spontaneo lento.

Ustioni

È noto che i pazienti ustionati sviluppano resistenza ai bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti. Si raccomanda che la dose venga aggiustata secondo la risposta.

Condizioni che possono aumentare gli effetti del rocuronio bromuro

Ipototassiemia (per esempio dopo forte vomito, diarrea o terapia con diuretici), ipermagnesemia, ipocalcemia (dopo trasfusioni massicce), ipoproteinemia, disidratazione, acidosi, ipercapnia e cachessia.

Gravi alterazioni elettrolitiche, pH ematico alterato o disidratazione devono essere pertanto corretti, quando possibile.

Questo prodotto medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino (2.5 ml, 5 ml, 10 ml), quindi è sostanzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

È stato dimostrato che i seguenti farmaci influenzano l'ampiezza e/o la durata dell'effetto dei miorilassanti non depolarizzanti:

Effetto di altri medicinali sul rocuronio bromuro:

Effetto aumentato:

- Anestetici volatili alogenati potenziano il blocco neuromuscolare indotto dal rocuronio bromuro. L'effetto diventa evidente solamente con le dosi di mantenimento (vedere paragrafo 4.2). È anche possibile che venga inibita l'azione antagonizzante del blocco degli inibitori dell'acetilcolinesterasi.
- Dopo intubazione con succinilcolina (vedere paragrafo 4.4).

- Elevate dosi di tiopental, metoesital, ketamina, fentanil, gammaidrossi-butirato, etomidato e propofol
- Altri miorilassanti non depolarizzanti
- Precedente somministrazione di succinilcolina (vedere paragrafo 4.4).
- Uso concomitante ed a lungo termine di corticosteroidi e rocuronio bromuro nelle Unità di Terapia Intensiva, che può risultare in un prolungamento degli effetti del blocco neuromuscolare o in miopatia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)

Altri prodotti medicinali

- antibiotici: aminoglicosidi, lincosamidi (ad esempio lincomicina e clindamicina) e antibiotici polipeptidici, antibiotici acilaminopenicillinici, tetracicline, elevate dosi di metronidazolo,
- diuretici, tiamina, farmaci inibitori della MAO, chinidina e il suo isomero chinina, protamina, sostanze bloccanti adrenergiche,
- sali di magnesio, sostanze bloccanti i canali del calcio e sali di litio, anestetici locali (lidocaina e.v., bupivacaina epidurale) e somministrazione acuta di fenitoina o β bloccanti.

Sono stati segnalati casi di ricurarizzazione a seguito della somministrazione post-operatoria di: aminoglicosidi, lincosamide, antibiotici polipeptidici ed acilamino-penicillinici; chinidina, chinina e sali di magnesio (vedere paragrafo 4.4).

Effetto diminuito:

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

Effetto variabile

- La somministrazione di altri agenti bloccanti neuromuscolari non-depolarizzanti in combinazione con il rocuronio bromuro può produrre attenuazione o potenziamento del blocco neuromuscolare, a seconda dell'ordine di somministrazione e dal bloccante neuromuscolare usato.
- La succinilcolina somministrata dopo il rocuronio bromuro può produrre potenziamento o attenuazione dell'effetto di blocco neuromuscolare indotto dallo stesso rocuronio bromuro.

Effetto del rocuronio bromuro su altri medicinali

Rocuronio bromuro in associazione con lidocaina può provocare una più rapida insorgenza d'azione della lidocaina.

Pazienti pediatrici

Non sono stati condotti studi d'interazione formali. Le interazioni per gli adulti menzionate sopra e le loro speciali avvertenze e precauzioni per l'uso (vedere paragrafo 4.4) devono essere prese in considerazione per i pazienti pediatrici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Per il rocuronio bromuro non sono disponibili dati clinici su gravidanze esposte.

Studi su animali non indicano effetti pericolosi diretti o indiretti riguardo la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo postnatale. Si deve usare cautela quando si prescrive rocuronio bromuro alle donne in gravidanza.

Taglio cesareo

Nelle pazienti sottoposte a taglio cesareo, rocuronio bromuro 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 previa somministrazione di succinilcolina. Rocuronio bromuro somministrato in dosi pari a 0,6 mg/kg si è dimostrato sicuro nelle partorienti sottoposte a taglio cesareo. Rocuronio bromuro non influisce sul punteggio di Apgar, sul tono muscolare fetale o sull'adattamento cardiorespiratorio.

Da prelievi su sangue del cordone ombelicale risulta evidente che si verifica solo uno scarso passaggio placentare del rocuronio bromuro, che non porta ad osservare effetti avversi nel neonato.

Nota 1: sono state studiate dosi di 1,0 mg/kg durante l'induzione dell'anestesia in sequenza rapida, ma non nelle pazienti sottoposte a taglio cesareo. Pertanto, in queste pazienti, si raccomanda solo una dose di 0,6 mg/kg.

Nota 2: la reversibilità del blocco neuromuscolare indotto dai bloccanti neuromuscolari 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 bromuro deve essere ridotta ed attentamente adattata in relazione alla risposta alla stimolazione.

Allattamento al seno

Non è noto se nell'uomo rocuronio bromuro venga escreto nel latte materno.

Studi condotti su animali hanno mostrato che il rocuronio bromuro viene escreto nel latte materno in quantità insignificanti.

Rocuronio bromuro deve essere somministrato alle donne che allattano solo quando il medico curante decide che 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 bromuro viene usato in aggiunta all'anestesia generale, per i pazienti ambulatoriali devono essere prese le misure di precauzione usuali dopo un'anestesia generale.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati al medicinale osservati più comunemente comprendono dolore/reazione nel sito di iniezione, alterazioni delle funzioni vitali e prolungato blocco neuromuscolare. Le segnalazioni di reazioni avverse gravi più frequentemente pervenute al sistema di farmacovigilanza riguardano le "reazioni anafilattiche e anafilattoidi" e i sintomi a queste associati. Si vedano anche le spiegazioni fornite di seguito alla tabella.

MedDRA SOC	Termini preferito ¹		
	Non comune/raro ² (< 1/100, > 1/10.000)	Molto raro (< 1/10.000)	Non noto

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 circolatorio e shock Vampate di calore	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Broncospasmo	Apnea Insufficienza respiratoria
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Angioedema Orticaria Rash Eruzione cutanea eritematosa Prurito Esantema	
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 Risposta terapeutica diminuita Risposta terapeutica aumentata Dolore in sede di iniezione Reazioni in sede di iniezione	Edema della faccia	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Blocco neuromuscolare prolungato Risveglio ritardato dall'anestesia	Complicazioni e respiratoria di anestesia	

Medra versione 8.1

¹ Le frequenze riportate derivano da stime ricavate dalle segnalazioni raccolte dal sistema di farmacovigilanza e dai dati in letteratura.

² Poiché i dati raccolti tramite il sistema di farmacovigilanza non permettono di ricavare valori di incidenza precisi, la frequenza delle segnalazioni è stata divisa in due categorie anziché in cinque.

³ Dopo l'uso a lungo termine in terapia intensiva.

Reazione anafilattica

Sebbene molto rare sono state descritte gravi reazioni anafilattiche ai bloccanti neuromuscolari compreso il rocuronio bromuro. 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.

Per la possibile gravità di queste reazioni, si deve in ogni caso tenere in conto che tali reazioni possono verificarsi e che bisogna prendere le necessarie precauzioni.

Reazioni nel sito di iniezione

Durante l'induzione di anestesia a sequenza rapida, è stato segnalato dolore nel sito di iniezione, specialmente quando il paziente non aveva completamente perso conoscenza ed in particolare quando veniva usato propofol come agente inducente. Negli studi clinici, il dolore all'iniezione è stato osservato nel 16% dei pazienti che venivano sottoposti ad anestesia a sequenza rapida con propofol ed in meno dello 0,5% dei pazienti nei quali la sequenza rapida veniva indotta con fentanil o timental.

Incremento del livello di istamina

Poiché è noto che i bloccanti neuromuscolari possono indurre il rilascio di istamina, sia localmente 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 di iniezione e/o reazioni istaminoidi (anafilattoidi) generalizzate (si veda anche quanto detto sopra a proposito delle reazioni anafilattiche).

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

Blocco neuromuscolare prolungato

La più frequente reazione avversa agli agenti bloccanti non-depolarizzanti consiste nella estensione della azione farmacologica del farmaco oltre il periodo di tempo necessario. Questo può andare dalla debolezza muscolare scheletrica fino ad una paralisi profonda e prolungata che può dare insufficienza respiratoria o apnea.

Miopatia

Sono stati segnalati casi di miopatia in seguito all'uso di diversi medicinali bloccanti neuromuscolari in Unità di Terapia Intensiva in associazione a corticosteroidi (si veda il paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Una meta-analisi di 11 studi clinici con pazienti pediatrici (n=704) trattati con bromuro di 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio e di prolungato blocco neuromuscolare, il paziente deve rimanere sotto ventilazione e sedazione. Ci sono due opzioni per l'inversione del blocco neuromuscolare: 1) Negli adulti, si può utilizzare sugammadex per l'inversione di un blocco intenso e profondo. La dose di sugammadex da somministrare dipende dal livello del blocco neuromuscolare; 2) un inibitore dell'acetilcolinesterasi (neostigmina, edrofonio,

piridostigmina) o sugammadex può essere utilizzato ai primi segni di recupero spontaneo in dosi adeguate.

Quando la somministrazione di un inibitore dell'acetilcolinesterasi non riesce ad antagonizzare gli effetti neuromuscolari del rocuronio bromuro, si deve continuare la ventilazione fino a che si ripristina la respirazione spontanea. Somministrazioni ripetute di un inibitore dell'acetilcolinesterasi possono essere pericolose.

In studi condotti su animali, la grave depressione della funzione cardiovascolare, che porta alla fine a collasso cardiaco, si è manifestata solamente quando è stata somministrata una dose cumulativa di 750 x ED₉₀ (135 mg per kg di peso corporeo).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

ATC: M03AC09

Meccanismo d'azione:

Il rocuronio bromuro è un miorilassante non depolarizzante ad azione intermedia e rapida latenza, che possiede tutte le caratteristiche farmacologiche di questa classe di farmaci (curariformi). Esso agisce per competizione sui recettori nicotinici per l'acetilcolina situati sulla placca motrice. Questa azione viene antagonizzata dagli inibitori dell'acetilcolinesterasi quali neostigmina, edrofonio e piridostigmina.

Effetti farmacodinamici:

La ED₉₀ (dose necessaria a produrre il 90% di blocco della risposta muscolare del pollice dopo stimolazione del nervo ulnare) durante l'anestesia bilanciata è di circa 0,3 mg per kg di peso corporeo. La ED₉₅ nel lattante è inferiore a quelle dell'adulto e del bambino (rispettivamente 0,25, 0,35 e 0,40 mg/kg di peso corporeo).

Pratica di routine

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

Con dosaggi inferiori, pari a 0,3 - 0,45 mg di rocuronio bromuro per kg (1-1½ x ED₉₀), il tempo di latenza è più lungo e la durata dell'azione è più breve. Dopo somministrazione di 0,45 mg di rocuronio bromuro per kg, vengono raggiunte condizioni di intubazione accettabili dopo 90 secondi

Con dosi elevate, pari a 2 mg/kg di peso corporeo, la durata clinica è di 110 minuti.

Sequenza rapida di induzione

Durante l'induzione dell'anestesia a sequenza rapida con propofol o fentanil/tiopental possono essere raggiunte adeguate condizioni per l'intubazione entro 60 secondi nel 93% e 96% dei pazienti rispettivamente, dopo somministrazione di una dose di 1,0 mg di rocuronio bromuro per kg di peso corporeo. Nel 70% di questi pazienti si sono riscontrate eccellenti condizioni di

intubazione. La durata clinica con questa dose è di circa 1 ora, dopodiché il blocco neuromuscolare può essere annullato in maniera sicura. Dopo la somministrazione di una dose di 0,6 mg di rocuronio bromuro per kg di peso corporeo, possono essere ottenute adeguate condizioni di intubazione entro 60 secondi nell'81% e nel 75% dei pazienti durante la tecnica di induzione a sequenza rapida con propofol o fentanil/tiopental rispettivamente.

Terapia intensiva

L'uso del rocuronio nelle Unità di Terapia Intensiva è stato valutato in due studi clinici in aperto. Un totale di 95 pazienti adulti è stato trattato con una dose iniziale di 0,6 mg per chilo di peso corporeo di rocuronio bromuro, seguita da un'infusione continua di 0,2-0,5 mg/kg/h durante la prima ora di somministrazione fino al recupero della risposta neuromuscolare del 10% o alla ricomparsa di 1 o 2 risposte alla stimolazione dopo un treno di 4 stimoli (TOF). Il dosaggio è stato aggiustato in maniera individuale. Durante le ore seguenti, le dosi sono state ridotte sotto regolare monitoraggio della stimolazione TOF. È stata esaminata la somministrazione per un periodo di tempo fino a 7 giorni.

È stato raggiunto un adeguato blocco neuromuscolare, ma è stata osservata una grande variabilità tra i pazienti per la velocità di infusione oraria e un prolungato recupero dal blocco neuromuscolare.

Il rapporto del tempo necessario al recupero di un treno di 4 impulsi, pari a 0,7, non è significativamente correlato alla durata totale dell'infusione di rocuronio. Dopo un'infusione continua per 20 ore o più, il tempo mediano (intervallo) tra il ritorno del T₂ ad una stimolazione dopo un treno di 4 impulsi e il rapporto del recupero di un TOF di 0,7 varia tra 0,8 e 12,5 ore in pazienti senza danni d'organo multipli e 1,2-25,5 ore in pazienti con insufficienza multiorgano.

Pazienti geriatrici e pazienti con malattia epatica e/o del tratto biliare e/o con insufficienza renale

La durata dell'effetto di dosi di mantenimento pari a 0,15 mg di rocuronio bromuro per kg di peso corporeo può essere leggermente superiore, in caso di anestesia con enflurano e isoflurano, nei pazienti anziani e nei pazienti con malattia epatica o renale (circa 20 minuti) rispetto a quanto accade nei pazienti senza danno della funzionalità degli organi escretori sottoposti ad anestesia endovenosa (circa 13 minuti) (vedere paragrafo 4.2). Non è stato osservato alcun effetto cumulativo (progressivo aumento nella durata d'azione) in seguito a ripetute dosi di mantenimento con le dosi raccomandate.

Popolazione pediatrica

Il tempo di insorgenza medio nei lattanti, nei bambini piccoli e nei bambini alla dose di intubazione di 0,6 mg/kg è leggermente più breve rispetto agli adulti. La comparazione tra gruppi di pazienti in età pediatrica ha rilevato che il tempo medio di insorgenza nei neonati e negli adolescenti (1,0 minuti) è leggermente più lungo 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. La comparazione tra gruppi di pazienti in età pediatrica ha rilevato che il tempo medio di ricomparsa della T₃ era prolungato nei neonati e nei lattanti (56,7 e 60,7 minuti, rispettivamente) rispetto ai bambini piccoli, bambini e adolescenti (45, 4, 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 T ₃ ** (minuti)
Neonati (0-27 giorni)	0,98 (0,62)	56,69 (37,04)

n=10		n=9
Lattanti (28 giorni- 2 mesi) n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52) n=11
Bambini piccoli (3 mesi-23 mesi) n= 28	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 a partire dal termine della somministrazione della dose per l'intubazione di rocuronio

Chirurgia cardiovascolare

Per i pazienti per i quali è stato programmato un intervento di chirurgia cardiovascolare, le variazioni 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 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.

Reversibilità del mio rilassamento

La somministrazione degli inibitori dell'acetilcolinesterasi, quali neostigmina, piridostigmina o edrofonio, antagonizza l'azione del rocuronio bromuro.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione endovenosa di una singola dose in bolo di rocuronio bromuro, l'andamento nel tempo della concentrazione plasmatica segue 3 fasi esponenziali. Negli adulti normali, l'emivita media di eliminazione (95% CI) è di 73 (66 - 80) minuti, il volume (apparente) di distribuzione alle condizioni di stato stazionario è di 203 (193 - 214) ml/kg/min e la clearance plasmatica è di 3,7 (3,5 - 3,9) ml/kg/min.

La clearance plasmatica nei pazienti anziani e nei pazienti con disfunzione renale è lievemente inferiore rispetto a quella dei pazienti più giovani con funzionalità renale normale. Nei pazienti con alterazioni epatiche, l'emivita di eliminazione media è prolungata di 30 minuti e la clearance plasmatica media è ridotta di 1 ml/kg/min. (vedere anche paragrafo 4.2).

Quando viene somministrato come infusione continua, per facilitare la ventilazione meccanica per un periodo di 20 ore o più, l'emivita di eliminazione media e il volume medio (apparente) di distribuzione allo stato stazionario sono aumentati. Un'alta variabilità tra pazienti è stata trovata in studi clinici controllati, in relazione alla natura e all'estensione del danno d'organo (o più organi) e alle caratteristiche individuali del paziente. In pazienti con insufficienza multiorgano è stata trovata un'emivita di eliminazione media (\pm SD) di 21,5 (\pm 3,3 ore), un volume (apparente) di distribuzione allo stato stazionario di 1,5 (\pm 0,8) l/kg e una clearance plasmatica di 2,1 (\pm 0,8) ml/kg/min.

Il rocuronio bromuro è escreto nelle urine e nella bile. L'escrezione nelle urine raggiunge circa il 40% entro 12-24 ore. Dopo iniezione di una dose radiomarcata di rocuronio bromuro, tale dose viene escreta in media per il 47% nelle urine e per il 43% nelle feci dopo 9 giorni. All'incirca il 50% viene recuperato come rocuronio bromuro. Non sono stati ritrovati metaboliti nel plasma.

Pazienti pediatrici

Le proprietà farmacocinetiche del bromuro di rocuronio in pazienti pediatrici (n=146) di età compresa tra 0 e 17 anni sono state valutate da analisi per popolazione dei dati di farmacocinetica risultanti da due studi clinici con anestesia sotto sevoflurano (induzione) e isoflurano/ossido nitroso (mantenimento). Tutti i parametri di farmacocinetica si sono dimostrati linearmente proporzionali al peso corporeo come indicato da una clearance simile (l.ora⁻¹.kg⁻¹). Il volume di distribuzione (l.kg⁻¹) e l'emivita di eliminazione (h) diminuiscono con l'età (anni). I parametri di farmacocinetica per i soggetti pediatrici per ciascun gruppo di età sono riportati nella tabella sottostante:

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

Parametri farmacocinetici	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/ora)	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 _{1/2} β (ora)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano particolari rischi per l'uomo, sulla base di studi di sicurezza farmacologica convenzionali, di tossicità a dosi ripetute, di tossicità per la riproduzione e di genotossicità.

Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità con il rocuronio bromuro.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili
 Acido acetico glaciale (per correzione del pH)
 Sodio cloruro
 Sodio acetato triidrato

6.2 Incompatibilità

È stata documentata incompatibilità fisica quando il rocuronio bromuro viene aggiunto a soluzioni contenenti i seguenti farmaci: amfotericina, amoxicillina, azatioprina, cefazolina, cloxacillina, dexametasone, diazepam, enoximone, eritromicina, famotidina, furosemide, idrocortisone succinato sodico, insulina, Intralipid, metoesital, metilprednisolone, prednisolone succinato sodico, tiopental, trimetoprim e vancomicina.

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso: 3 anni.

Flaconcino aperto: usare il prodotto immediatamente dopo l'apertura del flaconcino.

Dopo la diluizione:

La stabilità chimica e fisica durante l'uso di una soluzione di 5,0 mg/ml e 0,1 mg/ml (diluata con una soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) e glucosio 50 mg/ml (5%)) è stata dimostrata per 24 ore ad una temperatura ambiente e esposta alla luce ambientale, in vetro, PE e PVC. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione non sia effettuata in condizioni asettiche, controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Conservazione fuori dal frigorifero:

Rocuronio Kabi può essere conservato anche fuori dal frigorifero ad una temperatura fino a 30°C per un massimo di 12 settimane dopo le quali deve essere eliminato. Il prodotto non deve essere rimesso nel frigorifero dopo che è stato tenuto fuori. Il periodo di conservazione non deve superare la data di scadenza.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro incolore (tipo I) con tappo in gomma clorobutilica e ghiera di alluminio. Contenuto dei flaconcini: 2,5 ml, 5 ml o 10 ml.

Confezioni:

Confezioni da 5 e 10 flaconcini ciascuno contenente 2,5 ml.

Confezioni da 5 e 10 flaconcini ciascuno contenente 5 ml.

Confezioni da 5 e 10 flaconcini ciascuno contenente 10 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le soluzioni non utilizzate devono essere gettate.

La soluzione deve essere controllata visivamente prima dell'utilizzo. Devono essere utilizzate solo soluzioni limpide e praticamente prive di particelle.

Rocuronio Kabi è risultabile compatibile con: soluzioni per infusione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) e glucosio 50 mg/ml (5%).

Nel caso in cui il rocuronio bromuro viene somministrato nella stessa linea di infusione di altri farmaci, è importante che la linea di infusione venga adeguatamente lavata (per esempio con sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione per infusione) tra la somministrazione del rocuronio bromuro e quella di altri prodotti medicinali per i quali è stata dimostrata l'incompatibilità con il rocuronio bromuro o per i quali non è stata stabilita alcuna compatibilità con il rocuronio bromuro.

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

Fresenius Kabi Italia S.r.l.

Via Camaghe, 41 - 37063 Isola della Scala - Verona

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 5 flaconcini in vetro da 2,5 ml n.038603015	A.I.C.
10 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 10 flaconcini in vetro da 2,5 ml A.I.C. n.038603027	
10 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 5 flaconcini in vetro da 5 ml n.038603039	A.I.C.
10 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 10 flaconcini in vetro da 5 ml n.038603041	A.I.C.
10 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 5 flaconcini in vetro da 10 ml n.038603054	A.I.C.
10 mg/ml, soluzione iniettabile o per infusione 10 flaconcini in vetro da 10 ml n.038603066	A.I.C.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

3 Luglio 2009/16 Febbraio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO