

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esmeron 10 mg/mL soluzione iniettabile per uso endovenoso

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL di Esmeron contiene 10 mg di bromuro di rocuronio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso endovenoso (pH 3.8-4.2).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Esmeron è indicato in pazienti adulti e pediatrici (da neonati a termine ad adolescenti [da 0 a < 18 anni]) come coadiuvante in anestesia generale per facilitare l'intubazione endotracheale durante l'induzione standard ed ottenere il rilassamento dei muscoli scheletrici nel corso dell'intervento chirurgico. Negli adulti Esmeron è inoltre indicato per facilitare l'intubazione endotracheale durante l'induzione in sequenza rapida e come coadiuvante nelle Unità di Terapia Intensiva (UTI) per facilitare l'intubazione e la ventilazione meccanica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

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

Gli anestetici per inalazione potenziano l'effetto di blocco neuromuscolare indotto da Esmeron. Comunque, questo potenziamento diventa clinicamente rilevante nel corso dell'anestesia, quando le sostanze volatili hanno raggiunto le concentrazioni tissutali necessarie per questa interazione. Di conseguenza, gli aggiustamenti posologici con Esmeron devono essere fatti somministrando dosi di mantenimento più piccole ad intervalli meno frequenti o usando velocità di infusione inferiori in caso di interventi di lunga durata (oltre 1 ora) in anestesia inalatoria (vedere paragrafo 4.5).

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

Interventi chirurgici

Intubazione endotracheale

La dose standard per l'intubazione durante l'anestesia standard è pari a 0,6 mg/kg di peso corporeo di bromuro di rocuronio che in quasi tutti i pazienti è sufficiente ad instaurare entro 60 secondi le condizioni adatte per l'intubazione. Per facilitare l'intubazione endotracheale durante l'induzione dell'anestesia in sequenza rapida si consiglia una dose pari a 1,0 mg/kg di peso corporeo di bromuro di rocuronio che in quasi tutti i pazienti è sufficiente ad instaurare entro 60 secondi le condizioni adatte per l'intubazione. Se per l'induzione dell'anestesia in sequenza rapida si somministra bromuro di

rocuronio alla dose di 0,6 mg/kg di peso corporeo, si raccomanda di attendere 90 secondi prima di intubare il paziente.

Per l'impiego del bromuro di rocuronio durante l'induzione dell'anestesia in sequenza rapida nelle pazienti sottoposte al taglio cesareo, vedere paragrafo 4.6.

Dosi elevate

Se in particolari pazienti dovesse rendersi necessaria la somministrazione di dosi più elevate di bromuro di rocuronio, è bene sapere che in sede operatoria sono state somministrate dosi iniziali fino a 2 mg/kg di peso corporeo senza che venissero osservati effetti avversi a livello cardiovascolare. L'impiego di dosaggi elevati di bromuro di rocuronio riduce il tempo di latenza e prolunga la durata d'azione (vedere paragrafo 5.1).

Dosi di mantenimento

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

Infusione continua:

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

Per l'infusione continua in pediatria, salvo che nel caso dei bambini (2-11 anni), le velocità di infusione sono le stesse usate per l'adulto. Nel caso dei bambini di età compresa fra 2 e 11 anni potrebbero essere necessarie velocità di infusione superiori.

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

Nei pazienti pediatrici l'esperienza con il bromuro di rocuronio per l'induzione dell'anestesia in sequenza rapida è limitata. In questa categoria di pazienti si sconsiglia dunque l'uso del bromuro di rocuronio per agevolare l'intubazione endotracheale durante l'induzione in sequenza rapida.

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

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

corporeo. Indipendentemente dalla tecnica impiegata per l'anestesia, la dose di mantenimento consigliata per questa categoria di pazienti è pari a 0,075-0,1 mg/kg di peso corporeo di bromuro di rocuronio, con una velocità di infusione pari a 0,3-0,4 mg/kg di peso corporeo.h⁻¹ (vedere Infusione continua). (Vedere anche paragrafo 4.4).

Pazienti sovrappeso ed obesi

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

Procedure di Terapia Intensiva

Intubazione endotracheale

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

Dosi di mantenimento

Si raccomanda la somministrazione di una dose di carico iniziale di bromuro di rocuronio pari a 0,6 mg/kg di peso corporeo, seguita dall'infusione continua non appena l'ampiezza della risposta si riporta al 10% o a partire dal momento della ricomparsa di 1 o 2 risposte alla stimolazione TOF. Il dosaggio deve sempre essere titolato in relazione all'effetto osservato in ogni singolo paziente. Nei pazienti adulti, la velocità di infusione iniziale consigliata per il mantenimento di un blocco neuromuscolare dell'80-90% (presenza di 1 o 2 risposte alla stimolazione TOF) è pari a 0,3-0,6 mg/kg di peso corporeo.h⁻¹ per la prima ora di somministrazione, e dovrà poi essere ridotta nelle successive 6-12 ore in base alla risposta individuale. Trascorso questo periodo, la dose individuale necessaria rimane relativamente costante in ciascun paziente individuale.

Da studi clinici controllati è emersa una spiccata variabilità individuale della velocità oraria di infusione, che varia in media da 0,2 a 0,5 mg/kg di peso corporeo.h⁻¹ a seconda della natura e dell'estensione dell'insufficienza d'organo(i), dei medicinali somministrati in concomitanza e delle caratteristiche del singolo paziente. Per assicurare il controllo ottimale del paziente è vivamente consigliato il monitoraggio della trasmissione neuromuscolare. È stata studiata la somministrazione per un periodo fino a 7 giorni.

Speciali popolazioni di pazienti

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Sono stati segnalati casi di curarizzazione residua con Esmeron come con altri miorellassanti. Onde evitare le complicanze derivanti da un'eventuale curarizzazione residua, si raccomanda di estubare il paziente soltanto dopo che questi si sia sufficientemente ripreso dal blocco neuromuscolare. I pazienti

geriatrici (di età uguale o superiore a 65 anni) possono presentare un aumento del rischio di blocco neuromuscolare residuo.

Occorre inoltre considerare altri fattori (ad es. le eventuali interazioni farmacologiche o le condizioni del paziente) in grado di provocare una curarizzazione residua dopo l'estubazione in fase post operatoria. Qualora non faccia già parte della normale prassi clinica, si consideri l'uso di agenti antagonizzanti (come sugammadex o inibitori dell'acetilcolinesterasi), specie nei casi in cui è più probabile il verificarsi di una curarizzazione residua.

A seguito della somministrazione di miorilassanti possono verificarsi reazioni anafilattiche. Devono essere sempre prese le necessarie precauzioni per trattare tali reazioni. Specie nel caso di precedenti reazioni anafilattiche ai miorilassanti, devono essere adottate precauzioni particolari dal momento che sono stati segnalati casi di allergie crociate ai miorilassanti.

In generale, a seguito della somministrazione a lungo termine di miorilassanti in Unità di Terapia Intensiva sono state osservate paralisi prolungata e/o debolezza dei muscoli scheletrici. Onde evitare il possibile prolungamento del blocco neuromuscolare e/o il sovradosaggio, in corso di somministrazione di miorilassanti è raccomandato il monitoraggio della trasmissione neuromuscolare. I pazienti devono inoltre ricevere un'adeguata analgesia e sedazione. La dose dei miorilassanti deve poi essere titolata in base alla risposta individuale da o sotto la supervisione di un medico esperto che conosca l'azione di tali medicinali e le appropriate tecniche di monitoraggio neuromuscolare.

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

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

Poiché il bromuro di rocuronio è sempre utilizzato con altri farmaci e a causa del rischio di ipertermia maligna durante l'anestesia, anche in assenza di fattori scatenanti noti, i medici devono essere consapevoli dei sintomi precoci, della diagnosi confirmatoria e del trattamento dell'ipertermia maligna prima dell'inizio dell'anestesia. Studi condotti su animali hanno mostrato che il bromuro di rocuronio non è un fattore scatenante dell'ipertermia maligna. Casi rari di ipertermia maligna sono stati osservati con Esmeron durante la sorveglianza post-marketing; tuttavia, la relazione causale non è stata dimostrata.

Le proprietà farmacocinetiche e/o farmacologiche di Esmeron possono essere influenzate dalle seguenti condizioni:

Malattie epatiche e/o delle vie biliari e insufficienza renale

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

Prolungato tempo di circolo

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

Malattie neuromuscolari

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

Ipotermia

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

Obesità

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

Ustioni

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

Condizioni che possono aumentare gli effetti di Esmeron

Ipotassiemia (ad es. dopo gravi episodi di vomito, diarrea e terapia con diuretici), ipermagnesemia, ipocalcemia (dopo trasfusioni massive), ipoproteinemia, disidratazione, acidosi, ipercapnia, cachessia. È dunque necessario correggere, se possibile, gravi stati di squilibrio elettrolitico, di alterazione del pH ematico o di disidratazione.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Effetto di altri medicinali su Esmeron

Potenziamento dell'effetto

- Anestetici: alotano, etere, enflurano, metossiflurano, ciclopropano.
Gli anestetici alogenati volatili potenziano il blocco muscolare indotto da Esmeron. L'effetto diviene 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 l'intubazione con suxametonio (vedere paragrafo 4.4).
- L'assunzione concomitante a lungo termine di corticosteroidi e di Esmeron nelle Unità di Terapia Intensiva può indurre miopatia o un prolungamento della durata del blocco neuromuscolare (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
- Elevate dosi di tiopentale, metoesital, chetamina, fentanil, gammaidrossi-butirrato, etomidate e propofolo.
- Altri agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti.
- Altri medicinali
 - Antibiotici: aminoglicosidi, lincosamidi, polipeptidi, acilaminopenicilline. Tetracicline, dosi elevate di metronidazolo.
 - Diuretici, tiamina, medicinali MAO-inibitori, chinidina e il suo isomero chinina, protamina, medicinali bloccanti adrenergici, sali di magnesio, calcioantagonisti, sali di litio, anestetici locali (lidocaina e.v., bupivacaina per via epidurale) e somministrazione acuta di fenitoina e β -bloccanti.

Sono stati segnalati casi di ricurarizzazione a seguito della somministrazione post operatoria di chinidina, chinina, sali di magnesio e dei seguenti antibiotici: aminoglicosidi, lincosamidi, polipeptidi e acilaminopenicilline (vedere paragrafo 4.4).

Diminuzione dell'effetto

- Neostigmina, edrofonio, piridostigmina, derivati aminopiridinici.
- Precedente somministrazione cronica di corticosteroidi, fenitoina o carbamazepina.

- Noradrenalina, azatioprina (solo effetto transitorio e limitato), teofillina, cloruro di calcio, cloruro di potassio.
- Inibitori delle proteasi (gabexato, ulinastatina).

Effetto variabile

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

Effetto di Esmeron su altri medicinali

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

Popolazione pediatrica

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Taglio cesareo

Nelle pazienti sottoposte a taglio cesareo, Esmeron 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 suxametonio.

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

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

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

Allattamento

Non è noto se Esmeron sia escreto nel latte umano. Studi condotti su animali hanno riscontrato concentrazioni insignificanti di Esmeron nel latte della madre. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale.

Esmeron deve essere somministrato alle donne che allattano, soltanto se il medico ritiene che i benefici superino i rischi. Dopo la somministrazione di una dose singola, si raccomanda di astenersi dal successivo allattamento per cinque emivite di eliminazione del rocuronio, cioè per circa 6 ore.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al medicinale osservate più comunemente comprendono dolore e/o reazioni nel sito di iniezione, alterazioni dei segni vitali e prolungato blocco muscolare. 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. Vedere anche le spiegazioni fornite di seguito alla tabella.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Termine preferito 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 dell'occhio			Midriasi ³ Pupille fisse ³
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 Dermatite Eruzione cutanea eritematosa	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Debolezza muscolare ⁴ Miopatia steroidea ⁴	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Medicinale 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	Complicazione respiratoria di anestesia	

¹ Le frequenze riportate sono frutto di 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 tre categorie anziché in cinque.

³ Nel contesto di un potenziale aumento di permeabilità o compromissione dell'integrità della barriera emato-encefalica (*Blood Brain Barrier*, BBB).

⁴ Dopo l'uso a lungo termine in terapia intensiva.

Anafilassi

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

Considerata la possibile gravità di queste reazioni, bisogna sempre tener conto della possibilità che esse si verificano e prendere tutte le necessarie precauzioni.

Poiché i miorilassanti possono indurre la liberazione di istamina sia a livello locale in sede di iniezione che a livello sistemico, quando si somministrano questi medicinali, si deve sempre tenere in considerazione la possibile insorgenza di prurito e reazioni eritematose nel sito d'iniezione e/o reazioni istaminoidi (anafilattoidi) generalizzate (vedere anche quanto detto sopra a proposito delle reazioni anafilattiche).

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

Blocco neuromuscolare prolungato

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

Miopatia

Sono stati segnalati casi di miopatia in seguito all'uso di diversi medicinali miorilassanti in Unità di Terapia Intensiva in associazione a corticosteroidi (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni locali in sede di iniezione

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

Popolazione pediatrica

Una meta-analisi di 11 studi clinici con pazienti pediatrici (n = 704) trattati con bromuro di rocuronio (fino a 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <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 in ventilazione controllata e sotto sedazione. In questa situazione 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. Qualora la somministrazione di anticolinesterasici non riuscisse ad antagonizzare gli effetti neuromuscolari di Esmeron, si deve continuare la ventilazione fino alla ripresa della respirazione spontanea. La somministrazione ripetuta di inibitori dell'acetilcolinesterasi può essere pericolosa. In studi condotti su animali, si è osservata una grave depressione della funzionalità cardiovascolare, che ha avuto come esito il collasso cardiaco, soltanto dopo la somministrazione di una dose cumulativa pari a $750 \times ED_{90}$ (135 mg/kg di peso corporeo di bromuro di rocuronio).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Miorilassanti ad azione periferica, codice ATC: M03AC09

Meccanismo d'azione

Esmeron (bromuro di rocuronio) è un miorilassante non depolarizzante ad azione intermedia e rapida latenza, dotato di tutti gli effetti farmacologici caratteristici di questa classe di medicinali (curariformi). Esso agisce per competizione con l'acetilcolina sui recettori nicotinici situati sulla placca motrice del muscolo striato.

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

Effetti farmacodinamici

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

La durata clinica (tempo intercorso fino al recupero spontaneo del 25% della risposta di controllo) è pari a 30-40 minuti con $0,6 \text{ mg/kg}$ di peso corporeo di bromuro di rocuronio. La durata totale (tempo intercorso fino al recupero spontaneo del 90% della risposta di controllo) è pari a 50 minuti. Il tempo medio di recupero spontaneo dal 25 al 75% della risposta (indice di recupero) è di 14 minuti dopo somministrazione in bolo di $0,6 \text{ mg/kg}$ di peso corporeo di bromuro di rocuronio.

Con dosaggi inferiori, pari a $0,3-0,45 \text{ mg/kg}$ di peso corporeo ($1-1\frac{1}{2} \times ED_{90}$), il tempo di latenza aumenta mentre la durata d'azione diminuisce. Con dosi elevate, pari a 2 mg/kg di peso corporeo, la durata clinica è di 110 minuti.

Intubazione durante l'anestesia di routine

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

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

Induzione in sequenza rapida

Durante l'induzione dell'anestesia in sequenza rapida, $1,0 \text{ mg/kg}$ di peso corporeo di bromuro di rocuronio consente di ottenere entro 60 secondi le condizioni adatte per l'intubazione nel 93% e nel

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

Popolazione pediatrica

Il tempo di insorgenza medio nei lattanti, nei bambini piccoli e nei bambini alla dose di 0,6 mg/kg di peso corporeo usata per l'intubazione è leggermente più breve che nell'adulto. La comparazione tra gruppi di pazienti in età pediatrica ha rilevato che l'onset time nei neonati e negli adolescenti (1,0 minuti) è leggermente più lunga che nei lattanti, nei bambini piccoli e nei bambini (0,4, 0,6 e 0,8 minuti rispettivamente). Nel bambino, la durata del rilassamento e il tempo di recupero tendono ad essere più brevi rispetto al lattante e all'adulto. Nella comparazione tra gruppi di pazienti in età pediatrica ha rilevato che il tempo medio di ricomparsa della 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, rispettivamente).

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

	Tempo per il blocco massimo ** (minuti)	Tempo per la ricomparsa della T3** (minuti)
Neonati (0-27 giorni) n = 10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n = 9
Lattanti (28 giorni-2 mesi) n = 11	0,44 (0,19) n = 10	60,71 (16,52)
Bambini piccoli (3 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 a partire dal termine della somministrazione della dose per l'intubazione di rocuronio

Pazienti geriatrici e pazienti con malattie epatiche e/o biliare e/o con disfunzione renale

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

Unità di Terapia Intensiva

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

Chirurgia cardiovascolare

Nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiovascolare sono state osservate, durante il tempo di latenza di un blocco massimo indotto dalla somministrazione di 0,6-0,9 mg/kg di peso corporeo di Esmeron,

variazioni minime e clinicamente non significative dei più comuni parametri cardiovascolari, ovvero un aumento fino al 9% della frequenza cardiaca e fino al 16% della pressione arteriosa media rispetto ai valori di controllo.

Reversibilità del miorilassamento

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione per via endovenosa di una dose singola di bromuro di rocuronio in bolo, l'andamento della concentrazione plasmatica nel tempo segue tre fasi esponenziali. Nell'adulto normale, l'emivita media di eliminazione (IC al 95%) è pari a 73 (66-80) minuti, il volume (apparente) di distribuzione in condizioni di stato stazionario a 203 (193-214) mL.kg⁻¹ e la clearance plasmatica a 3,7 (3,5-3,9) mL.kg⁻¹.min⁻¹.

Negli studi controllati si è osservata una riduzione della clearance plasmatica nei pazienti geriatrici e in quelli affetti da disfunzioni renali, riduzione che non ha però raggiunto un livello statisticamente significativo nella maggior parte degli studi. Nei pazienti con epatopatia, l'emivita media di eliminazione risulta prolungata di 30 minuti mentre la clearance plasmatica media si riduce di 1 mL.kg⁻¹.min⁻¹.

Popolazione pediatrica

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 (media [DS]) 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)

Unità di Terapia Intensiva

Quando il medicinale viene somministrato in infusione continua per facilitare la ventilazione meccanica per 20 o più ore, si assiste a un aumento dell'emivita media di eliminazione e del volume (apparente) medio di distribuzione allo stato stazionario. Negli studi clinici controllati è stata riscontrata una notevole variabilità individuale, correlata alla natura e all'estensione dell'insufficienza di organo (o multiorgano) e alle caratteristiche del singolo paziente. Nei pazienti con insufficienza multiorgano sono stati osservati un'emivita media (± DS) di eliminazione pari a 21,5 (± 3,3) ore, un

volume (apparente) di distribuzione allo stato stazionario di $1,5 (\pm 0,8) \text{ l.kg}^{-1}$ e una clearance plasmatica pari a $2,1 (\pm 0,8) \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.

Il rocuronio viene escreto attraverso le urine e la bile. L'escrezione per via urinaria è pari a circa il 40% nell'arco di 12-24 ore. Dopo iniezione di una dose radiomarcata di bromuro di rocuronio, l'escrezione avviene in media per il 47% nelle urine e per il 43% nelle feci dopo 9 giorni. Il 50% circa si ritrova in forma immodificata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni considerate sufficientemente superiori all'esposizione massima nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio acetato (regolatore del pH)

Cloruro di sodio

Acido acetico glaciale (regolatore del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

Esmeron non deve mai essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati al paragrafo 6.6.

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

6.3 Periodo di validità

Esmeron ha un periodo di validità di 3 anni in confezionamento integro, correttamente conservato (vedere paragrafo 6.4). La data di scadenza è quella indicata sulla confezione e sull'etichetta del flaconcino.

Dopo aver aperto il flaconcino, la soluzione è chimicamente stabile per 24 ore a temperatura ambiente. Poiché Esmeron non contiene conservanti, si raccomanda di scartare la soluzione non usata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Il medicinale può essere conservato fuori dal frigorifero a una temperatura fino a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ per un massimo di 3 mesi. Il medicinale può essere collocato dentro e fuori dal frigorifero in qualsiasi momento durante il periodo di validità di 36 mesi, ma il tempo totale di conservazione fuori dal frigorifero non deve superare i 3 mesi. Il periodo di conservazione non può superare il periodo di validità indicato sull'etichetta.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione da 12 flaconcini contenenti 50 mg di bromuro di rocuronio ciascuno.
Confezione da 10 flaconcini contenenti 50 mg di bromuro di rocuronio ciascuno.
Confezione da 10 flaconcini contenenti 100 mg di bromuro di rocuronio ciascuno.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Sono stati eseguiti studi di compatibilità con i seguenti liquidi da infusione. In concentrazioni nominali di 0,5 mg/mL e 2,0 mg/mL Esmeron è risultato compatibile con: NaCl allo 0,9%, Destrosio al 5%, Destrosio al 5% in soluzione fisiologica, Acqua per preparazioni iniettabili, Soluzione di Ringer lattato e Haemaccel.

Le soluzioni devono essere usate entro 24 ore e subito dopo averle mescolate.

Scartare la soluzione non usata.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD Italia S.r.l.
Via Vitorchiano, 151
00189 Roma

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

ESMERON 10 mg/mL Soluzione iniettabile per uso endovenoso – 12 flaconcini da 5 mL
A.I.C. n. 029209032

ESMERON 10 mg/mL Soluzione iniettabile per uso endovenoso – 10 flaconcini da 5 mL
A.I.C. n. 029209057

ESMERON 10 mg/mL Soluzione iniettabile per uso endovenoso – 10 flaconcini da 10 mL
A.I.C. n. 029209044

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 dicembre 1995

Data del rinnovo più recente: 31 dicembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2023