

1. NOME DO MEDICAMENTO

Somirel 10 mg/mL solução injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução de Somirel contém 10 mg de brometo de rocurónio.

Cada 5 ml de ampola contém 50 mg de brometo de rocurónio.

Cada ampola de 10 ml contém 100 mg de brometo de rocurónio.

Excipiente com efeito conhecido

Sódio 4,4 mg por ml

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável ou para perfusão

Solução límpida, incolor a castanho-amarelada pálida

pH: 3.5-4.5

Osmolalidade: 250 - 350 mOsmol/kg

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Somirel está indicado em doentes adultos e pediátricos (desde recém-nascidos de termo a adolescentes [0 a <18 anos]) como adjuvante da anestesia geral para facilitar a intubação traqueal durante a indução de rotina e para proporcionar relaxamento dos músculos esqueléticos durante a cirurgia. Em adultos, Somirel está também indicado para facilitar a intubação traqueal durante a indução de sequência rápida e como adjuvante na unidade de cuidados intensivos (UCI) (para facilitar a intubação), para utilização a curto prazo.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tal como outras substâncias bloqueadores neuromusculares, Somirel só deve ser administrado por, ou sob supervisão de, médicos experientes que estejam familiarizados com a ação e utilização destes medicamentos.

Tal como acontece com outras substâncias bloqueadores neuromusculares, a dosagem de Somirel deve ser individualizada para cada doente. O método de anestesia e a duração prevista da cirurgia, o método de sedação e a duração prevista da ventilação mecânica, a possível interação com outros medicamentos administrados concomitantemente e o estado do doente devem ser tidos em conta na determinação da dose.

Recomenda-se a utilização de uma técnica de monitorização neuromuscular adequada para a avaliação do bloqueio neuromuscular e da recuperação.

Os anestésicos inalatórios potenciam os efeitos de bloqueio neuromuscular de Somirel. No entanto, esta potenciação torna-se clinicamente relevante no decurso da anestesia, quando as substâncias voláteis atingem as concentrações tecidulares necessárias para esta interação. Consequentemente, os ajustes com Somirel devem ser feitos através da administração de doses de manutenção mais pequenas a intervalos menos frequentes ou através

da utilização de taxas de perfusão mais baixas de Somirel durante procedimentos de longa duração (mais de 1 hora) sob anestesia inalatória (ver secção 4.5).

Em doentes adultos, as recomendações de dosagem que se seguem podem servir de orientação geral para a intubação traqueal e o relaxamento muscular para procedimentos cirúrgicos de curta a longa duração e para utilização na unidade de cuidados intensivos.

Procedimentos cirúrgicos

Intubação traqueal

A dose de intubação padrão durante a anestesia de rotina é de 0,6 mg/kg de brometo de rocurónio, após o que se estabelecem condições adequadas de intubação em 60 segundos em quase todos os doentes. Recomenda-se uma dose de 1,0 mg/kg de brometo de rocurónio para facilitar as condições de intubação traqueal durante a indução de sequência rápida de anestesia, após o que se estabelecem condições adequadas de intubação em 60 segundos em quase todos os doentes. Se for utilizada uma dose de 0,6 mg/kg de brometo de rocurónio para a indução de sequência rápida de anestesia, recomenda-se a intubação do doente 90 segundos após a administração de brometo de rocurónio.

Para a utilização de brometo de rocurónio durante a indução de sequência rápida de anestesia em doentes submetidas a cesariana, consultar a secção 4.6.

Doses mais elevadas

Se houver razões para selecionar doses maiores em doentes individuais, não há indicações de estudos clínicos de que a utilização de doses iniciais até 2 mg/kg de brometo de rocurónio esteja associada a um aumento da frequência ou da gravidade dos efeitos cardiovasculares. A utilização destas doses elevadas de brometo de rocurónio diminui o tempo de início de ação e aumenta a duração da ação (ver secção 5.1).

Dosagem de manutenção

A dose de manutenção recomendada é de 0,15 mg/kg de brometo de rocurónio; no caso de anestesia inalatória prolongada, esta dose deve ser reduzida para 0,075-0,1 mg/kg de brometo de rocurónio.

As doses de manutenção devem ser administradas preferencialmente quando a altura da contração muscular tiver recuperado até 25% da contração de controlo, ou quando estiverem presentes 2 a 3 respostas à estimulação em train-of-four (TOF).

Perfusão contínua

Se o brometo de rocurónio for administrado por perfusão contínua, recomenda-se a administração de uma dose de carga de 0,6 mg/kg de brometo de rocurónio e, quando o bloqueio neuromuscular começar a recuperar, iniciar a administração por perfusão. A taxa de perfusão deve ser ajustada para manter a resposta de contração a 10% da altura de contração de controlo ou para manter 1 a 2 respostas à estimulação em train-of-four.

Em adultos sob anestesia intravenosa, a taxa de perfusão necessária para manter o bloqueio neuromuscular a este nível varia entre 0,3-0,6 mg/kg/h (300-600 microgramas/kg/h) e sob anestesia inalatória a taxa de perfusão varia entre 0,3-0,4 mg/kg/h. A monitorização contínua do bloqueio neuromuscular é essencial, uma vez que os requisitos da taxa de perfusão variam de doente para doente e com o método anestésico utilizado.

População pediátrica

Para recém-nascidos (0-27 dias), bebés (28 dias-2 meses), crianças com menos de 2 anos (3-23 meses), crianças (2-11 anos) e adolescentes (12-17 anos), a dose de intubação recomendada durante a anestesia de rotina e a dose de manutenção são semelhantes às dos adultos. No entanto, a duração da ação da dose única de intubação será mais longa em recém-nascidos e lactentes do que em crianças (ver secção 5.1).

Para a perfusão contínua em pediatria, as taxas de perfusão, com exceção das crianças (2-11 anos), são as mesmas que para os adultos. Nas crianças com 2-11 anos, poderão ser necessárias taxas de perfusão mais elevadas. Assim, para crianças (2-11 anos) são recomendadas as mesmas taxas de perfusão iniciais que para os adultos e, em seguida, estas devem ser ajustadas para manter a resposta de contração a 10% da altura de contração de controlo ou para manter 1 ou 2 respostas à estimulação em train-of-four durante o procedimento.

A experiência com brometo de rocurónio na indução de sequência rápida em doentes pediátricos é limitada. Por conseguinte, o brometo de rocurónio não é recomendado para facilitar as condições de intubação traqueal durante a indução de sequência rápida em doentes pediátricos.

Doentes geriátricos e doentes com doença hepática e/ou do trato biliar e/ou insuficiência renal

A dose padrão de intubação para doentes geriátricos e doentes com doença hepática e/ou do trato biliar e/ou insuficiência renal durante a anestesia de rotina é de 0,6 mg/kg de brometo de rocurónio. Deve ser considerada uma dose de 0,6 mg/kg para a indução de anestesia de sequência rápida em doentes nos quais se espera uma duração de ação prolongada. Independentemente da técnica anestésica utilizada, a dose de manutenção recomendada para estes doentes é de 0,075-0,1 mg/kg de brometo de rocurónio e a taxa de perfusão recomendada é de 0,3-0,4 mg/kg/h (ver *Perfusão contínua*). (Ver também secção 4.4.).

Doentes com excesso de peso e obesidade

Quando utilizado em doentes com excesso de peso ou obesidade (definidos como doentes com um peso corporal 30% ou mais acima do peso corporal ideal), as doses devem ser reduzidas tendo em conta o peso corporal ideal.

Intervenção na Unidade de Cuidados Intensivos

Intubação traqueal

Para a intubação traqueal, devem ser utilizadas as mesmas doses que as descritas acima para os procedimentos cirúrgicos.

Populações especiais

Somirel não é recomendado para facilitar a ventilação mecânica nos cuidados intensivos devido à falta de dados sobre segurança e eficácia.

Modo de administração

Este medicamento é de utilização única. A solução não utilizada deve ser descartada.

Somirel é administrado por via intravenosa quer como injeção em bólus quer como perfusão contínua (ver secção 6.6).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao rocurónio, ao ião brometo ou a qualquer um dos excipientes indicados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O brometo de rocurónio só deve ser administrado por anestesiistas familiarizados com a utilização de substâncias bloqueadores neuromusculares e quando estiverem disponíveis para utilização imediata meios de ventilação controlada, insuflação com oxigénio e intubação traqueal.

Administração e controlo adequados

Uma vez que Somirel provoca paralisia dos músculos respiratórios, é obrigatório o suporte ventilatório nos doentes tratados com este medicamento até que seja restabelecida uma respiração espontânea adequada.

Tal como acontece com todas as substâncias bloqueadores neuromusculares, é importante antecipar as dificuldades de intubação, particularmente quando utilizados como parte de uma técnica de indução de sequência rápida. No caso de dificuldades de intubação que resultem numa necessidade clínica de reversão imediata do bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurónio, deve ser considerada a utilização de uma substância de reversão.

Curarização residual

Tal como acontece com outras substâncias bloqueadores neuromusculares, foi reportada curarização residual com Somirel. Para evitar complicações resultantes da curarização residual, recomenda-se a extubação apenas depois de o doente ter recuperado suficientemente do bloqueio neuromuscular. Os doentes geriátricos (65 anos ou mais) podem estar em risco acrescido de bloqueio neuromuscular residual. Devem também ser considerados outros

fatores que possam causar curarização residual após a extubação na fase pós-operatória (tais como interações medicamentosas ou condição do doente). Se não fizer parte da prática clínica habitual, deve ser considerada a utilização de uma substância de reversão (como sugamadex ou inibidores da acetilcolinesterase), especialmente nos casos em que é mais provável ocorrer curarização residual.

Anafilaxia

Podem ocorrer reações anafiláticas após a administração de substâncias bloqueadores neuromusculares. Devem ser sempre tomadas precauções para tratar estas reações. Particularmente no caso de reações anafiláticas anteriores a substâncias bloqueadores neuromusculares, devem ser tomadas precauções especiais, uma vez que foi notificada reatividade cruzada alérgica a substâncias bloqueadores neuromusculares.

Utilização em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)

De um modo geral, após a utilização prolongada de substâncias bloqueadores neuromusculares na UCI, tem-se registado paralisia prolongada e/ou fraqueza dos músculos esqueléticos. Para ajudar a evitar um possível prolongamento do bloqueio neuromuscular e/ou sobredosagem, recomenda-se fortemente que a transmissão neuromuscular seja monitorizada durante a utilização de substâncias bloqueadores neuromusculares. Para além disso, os doentes devem receber analgesia e sedação adequadas. Além disso, as substâncias bloqueadores neuromusculares devem ser titulados para produzir efeitos em doentes individuais por ou sob supervisão de clínicos experientes que estejam familiarizados com as suas ações e com técnicas de monitorização neuromuscular adequadas.

Tem sido notificada regularmente miopatia após a administração a longo prazo de outras substâncias bloqueadores neuromusculares não despolarizantes na UCI em combinação com a terapêutica com corticosteróides. Por conseguinte, nos doentes que recebem simultaneamente substâncias bloqueadores neuromusculares e corticosteróides, o período de utilização da substância bloqueador neuromuscular deve ser limitado tanto quanto possível.

Utilização com suxametónio

Se for utilizado suxametónio para intubação, a administração de Somirel deve ser adiada até que o doente tenha recuperado clinicamente do bloqueio neuromuscular induzido pelo suxametónio.

Uma vez que o brometo de rocurónio é sempre utilizado com outros fármacos e devido ao risco de hipertermia maligna durante a anestesia, mesmo na ausência de fatores desencadeantes conhecidos, os médicos devem estar cientes dos sintomas precoces, do diagnóstico confirmatório e do tratamento da hipertermia maligna antes do início da anestesia. Estudos em animais mostraram que o brometo de rocurónio não é um fator desencadeante de hipertermia maligna. Foram observados casos raros de hipertermia maligna com brometo de rocurónio através da vigilância pós-comercialização; no entanto, a associação causal não foi provada.

As seguintes condições podem influenciar a farmacocinética e/ou a farmacodinâmica de Somirel:

Doença hepática e/ou do trato biliar e insuficiência renal

Uma vez que o rocurónio é excretado na urina e na bília, deve ser utilizado com precaução em doentes com doenças hepáticas e/ou biliares clinicamente significativas e/ou insuficiência renal. Nestes grupos de doentes, foi observado um prolongamento da ação com doses de 0,6 mg/kg de brometo de rocurónio.

Prolongamento do tempo de circulação

As condições associadas a um tempo de circulação prolongado, como as doenças cardiovasculares, a idade avançada e o estado edematoso, que resultam num aumento do volume de distribuição, podem contribuir para um início de ação mais lento. A duração da ação pode também ser prolongada devido a uma depuração plasmática reduzida.

Doença neuromuscular

Tal como outras substâncias bloqueadores neuromusculares, Somirel deve ser utilizado com extrema precaução em doentes com uma doença neuromuscular ou após poliomielite, uma vez que a resposta às substâncias bloqueadores neuromusculares pode ser consideravelmente alterada nestes casos. A magnitude e a direção desta alteração podem variar muito. Em doentes com miastenia gravis ou com a síndrome miasténica (Eaton-Lambert), pequenas doses de Somirel podem ter efeitos profundos e Somirel deve ser titulado de acordo com a resposta.

Hipotermia

Em cirurgia em condições de hipotermia, o efeito bloqueador neuromuscular do Somirel é aumentado e a sua duração prolongada.

Obesidade

Tal como outras substâncias bloqueadoras neuromusculares, Somirel pode apresentar uma duração prolongada e uma recuperação espontânea prolongada em doentes obesos quando as doses administradas são calculadas com base no peso corporal real.

Queimaduras

Sabe-se que doentes com queimaduras desenvolvem resistência a substâncias bloqueadoras neuromusculares não despolarizantes. Recomenda-se que a dose seja titulada de acordo com a resposta.

Situações que podem aumentar o efeito de Somirel

Hipocaliemia (por exemplo, após vômitos graves, diarreia e terapêutica diurética), hipermagnesemia, hipocalcemia (após transfusões maciças), hipoproteïnemia, desidratação, acidose, hipercapnia, caquexia.

Os distúrbios eletrolíticos graves, a alteração do pH do sangue ou a desidratação devem, portanto, ser corrigidos sempre que possível.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por ampola, ou seja, é essencialmente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Foi demonstrado que os seguintes medicamentos influenciam a magnitude e/ou a duração da ação das substâncias bloqueadoras neuromusculares não despolarizantes.

Efeito de outros medicamentos sobre Somirel

Aumento do efeito:

- Anestésicos voláteis halogenados: potenciam o bloqueio neuromuscular do brometo de rocurónio. O efeito só se torna evidente com a dose de manutenção (ver secção 4.2). A reversão do bloqueio com inibidores da acetilcolinesterase também pode ser inibida.
- Após intubação com suxametonio (ver secção 4.4).
- A utilização concomitante a longo prazo de corticosteróides e Somirel na UCI pode resultar numa duração prolongada do bloqueio neuromuscular ou miopatia (ver secções 4.4 e 4.8).

Outros medicamentos:

- Antibióticos: antibióticos aminoglicosídeos, lincosamidas e polipeptídeos, antibióticos acilaminopenicilínicos.
- Diuréticos, quinidina e o seu isómero quinina, sais de magnésio, substâncias bloqueadoras dos canais de cálcio, sais de lítio, anestésicos locais (lidocaína i.v, bupivacaína epidural) e administração aguda de fenitoína ou substâncias β -bloqueadores.

Foi notificada recurarização após a administração pós-operatória de: antibióticos aminoglicosídeos, lincosamidas, polipeptídeos e acilaminopenicilínicos, quinidina, quinina e sais de magnésio (ver secção 4.4).

Diminuição do efeito:

- Neostigmina, edrofónio, piridostigmina
- Administração crónica prévia de fenitoína ou carbamazepina
- Cloreto de cálcio e cloreto de potássio
- Inibidores da protease (gabexato, ulinastatina)

Efeito variável:

- A administração de outras substâncias bloqueadoras neuromusculares não despolarizantes em combinação com Somirel pode produzir atenuação ou potenciação do bloqueio neuromuscular, dependendo da ordem de administração e da substância bloqueador neuromuscular utilizado.

- O suxametônio administrado após a administração de Somirel pode produzir uma potenciação ou atenuação do efeito bloqueador neuromuscular de Somirel.

Efeito de Somirel sobre outros medicamentos

A combinação de Somirel com lidocaína pode resultar num início de ação mais rápido da lidocaína.

População pediátrica

Não foram realizados estudos formais de interação. As interações acima mencionadas para adultos e as respectivas advertências e precauções especiais de utilização (ver secção 4.4) devem também ser tidas em conta para doentes pediátricos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Relativamente ao brometo de rocurônio, não estão disponíveis dados clínicos sobre gravidezes expostas. Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal. Deve ter-se cuidado ao prescrever brometo de rocurônio a mulheres grávidas.

Cesariana

Em doentes submetidas a cesariana, o brometo de rocurônio pode ser utilizado como parte de uma técnica de indução de sequência rápida, desde que não se prevejam dificuldades de intubação e seja administrada uma dose suficiente de substância anestésico ou após intubação facilitada por suxametônio. O brometo de rocurônio, administrado em doses de 0,6 mg/kg, demonstrou ser seguro em doentes submetidas a cesariana. O brometo de rocurônio não afeta o índice de Apgar, o tônus muscular fetal ou a adaptação cardiorrespiratória. A partir da amostragem do sangue do cordão umbilical, é evidente que apenas ocorre uma transferência placentária limitada de brometo de rocurônio, o que não leva à observação de efeitos adversos clínicos no recém-nascido.

Nota 1: foram investigadas doses de 1,0 mg/kg durante a indução de sequência rápida de anestesia, mas não em doentes submetidas a cesariana. Por conseguinte, apenas é recomendada uma dose de 0,6 mg/kg neste grupo de doentes.

Nota 2: a reversão do bloqueio neuromuscular induzido por substâncias bloqueadores neuromusculares pode ser inibida ou insatisfatória em doentes que recebem sais de magnésio para toxemia da gravidez, uma vez que os sais de magnésio aumentam o bloqueio neuromuscular. Por conseguinte, nestes doentes, a posologia de brometo de rocurônio deve ser reduzida e ajustada em função da resposta ao estímulo muscular.

Aleitamento

Desconhece-se se o brometo de rocurônio é excretado no leite materno humano. Estudos em animais mostraram níveis insignificantes de brometo de rocurônio no leite materno.

Somirel só deve ser administrado a mulheres lactantes quando o médico assistente decidir que os benefícios são superiores aos riscos. Após a administração de uma dose única, recomenda-se a suspensão da aleitamento durante cinco semividas de eliminação do rocurônio, o que corresponde aproximadamente a 6 horas.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito deste produto na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Uma vez que o brometo de rocurônio é utilizado como adjuvante da anestesia geral, devem ser tomadas as medidas de precaução habituais após uma anestesia geral em doentes ambulatoriais.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas mais frequentes incluem dor/reação no local da injeção, alterações dos sinais vitais e bloqueio neuromuscular prolongado. As reações adversas graves mais frequentemente notificadas durante a vigilância pós-comercialização são as "reações anafiláticas e anafilactoides" e sintomas associados. Ver também as explicações abaixo do quadro.

MedDRA SOC	Termo preferido ¹		
	Pouco frequentes/raro ² ($<1/100$, $\geq 1/10\ 000$)	Muito raro ($<1/10\ 000$)	Desconhecidos
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade Reação anafilática Reação anafilactoide Choque anafilático Choque anafilactoide	
Afeções do sistema nervoso		Paralisia flácida	
Afeções oculares			Midríase ³ Pupilas fixas ³
Doenças cardíacas	Taquicardia		Síndrome de Kounis
Doenças vasculares	Hipotensão	Colapso circulatório e choque Rubor	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Broncoespasmo	
Afeções da pele e dos tecidos subcutâneos		Edema angioneurótico Urticária Erupção cutânea Erupção cutânea eritematosa	
Doenças musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo		Fraqueza muscular ⁴ Miopatia esteroide ⁴	
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Medicamento ineficaz Efeito do medicamento / resposta terapêutica diminuída Efeito do medicamento / resposta terapêutica aumentada Dor no local da injeção Reação no local da injeção	Edema facial	
Lesões, envenenamento e complicações do procedimento	Bloqueio neuromuscular prolongado Recuperação retardada da anestesia	Complicação das vias aéreas durante a anestesia	

MedDRA versão 8.1

¹ As frequências são estimativas derivadas de relatórios de vigilância pós-comercialização e dados da literatura geral.

² Os dados de vigilância pós-comercialização não podem fornecer números exatos de incidência. Por esse motivo, a frequência de comunicação foi dividida em três categorias, em vez de cinco.

³ No contexto de um potencial aumento da permeabilidade ou comprometimento da integridade da barreira hematoencefálica (BHE).

⁴ Após uso prolongado na UCI.

Anafilaxia

Embora muito raras, foram notificadas reações anafiláticas graves a substâncias bloqueadores neuromusculares, incluindo Somirel. As reações anafiláticas/anafilactoides são: broncospasmo, alterações cardiovasculares (por exemplo, hipotensão, taquicardia, colapso circulatório - choque) e alterações cutâneas (por exemplo, angioedema, urticária). Estas reações foram, em alguns casos, fatais. Devido à possível gravidade destas reações, deve sempre assumir-se que podem ocorrer e tomar as precauções necessárias.

Uma vez que se sabe que os substâncias bloqueadores neuromusculares são capazes de induzir a libertação de histamina, tanto localmente no local da injeção como sistemicamente, a possível ocorrência de prurido e reação eritematosa no local da injeção e/ou reações histaminoides generalizadas (anafilactoides) (ver também reações anafiláticas acima) deve ser sempre tida em consideração aquando da administração destes medicamentos.

Em estudos clínicos, apenas foi observado um ligeiro aumento dos níveis médios de histamina no plasma após a administração rápida em bólus de 0,3-0,9 mg/kg de brometo de rocurónio.

Bloqueio neuromuscular prolongado

A reação adversa mais comum associada aos substâncias bloqueadores neuromusculares não despolarizantes é a extensão da ação farmacológica do medicamento para além do tempo necessário. Esta pode variar entre fraqueza dos músculos esqueléticos e paralisia profunda e prolongada dos músculos esqueléticos, resultando em insuficiência respiratória ou apneia.

Miopatia

Foi notificada miopatia após a utilização de vários substâncias bloqueadores neuromusculares na UCI em combinação com corticosteróides (ver secção 4.4).

Reações locais no local da injeção

Durante a indução de sequência rápida de anestesia, foi relatada dor à injeção, especialmente quando o doente ainda não perdeu completamente a consciência e particularmente quando o propofol é utilizado como substância de indução. Em estudos clínicos, foi observada dor à injeção em 16% dos doentes submetidos a uma indução anestésica de sequência rápida com propofol e em menos de 0,5% dos doentes submetidos a uma indução anestésica de sequência rápida com fentanil e tiopental.

População pediátrica

Uma meta-análise de 11 estudos clínicos em doentes pediátricos (n=704) com brometo de rocurónio (até 1 mg/kg) mostrou que a taquicardia foi identificada como reação adversa ao medicamento com uma frequência de 1,4%.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem e de bloqueio neuromuscular prolongado, o doente deve continuar a receber suporte ventilatório e sedação. Existem duas opções para a reversão do bloqueio neuromuscular: (1) Em adultos, o sugamadex pode ser usado para reversão de bloqueio intenso (profundo) e profundo. A dose de sugamadex a administrar depende do nível de bloqueio neuromuscular. (2) Um inibidor da acetilcolinesterase (por exemplo, neostigmina, edrofónio, piridostigmina) ou sugamadex pode ser utilizado assim que a recuperação espontânea começar e deve ser administrado em doses adequadas. Quando a administração de um substância inibidor da

acetilcolinesterase não consegue reverter os efeitos neuromusculares de Somirel, a ventilação deve ser mantida até que a respiração espontânea seja restabelecida. A administração repetida de um inibidor da acetilcolinesterase pode ser perigosa.

Em estudos com animais, a depressão grave da função cardiovascular, que acabou por conduzir a um colapso cardíaco, só ocorreu após a administração de uma dose cumulativa de $750 \times \text{ED}_{90}$ (135 mg/kg de brometo de rocurónio).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Relaxantes musculares, substâncias de ação periférica, outros compostos de amónio quaternário, código ATC: M03AC09

Mecanismo de ação

O brometo de rocurónio é uma substância bloqueador neuromuscular não despolarizante, de início rápido e ação intermédia, que possui todas as ações farmacológicas características desta classe de medicamentos (curariformes). Atua competindo pelos colinoceptores nicotínicos na placa motora. Esta ação é antagonizada pelos inibidores da acetilcolinesterase, como a neostigmina, o edrofónio e a piridostigmina.

Efeitos farmacodinâmicos

A ED_{90} (dose necessária para produzir 90% de depressão da resposta de contração do polegar à estimulação do nervo ulnar) durante a anestesia intravenosa é de aproximadamente 0,3 mg/kg de brometo de rocurónio. A ED_{95} em lactentes é mais baixa do que em adultos e crianças (0,25, 0,35 e 0,40 mg/kg, respetivamente).

A duração clínica (a duração até à recuperação espontânea para 25% da altura de contração de controlo) com 0,6 mg/kg de brometo de rocurónio é de 30-40 minutos. A duração total (tempo até à recuperação espontânea para 90% da altura de contração de controlo) é de 50 minutos. O tempo médio de recuperação espontânea da resposta de contração de 25 a 75% (índice de recuperação) após uma dose em bólus de 0,6 mg/kg de brometo de rocurónio é de 14 minutos.

Com doses mais baixas de 0,3-0,45 mg/kg de brometo de rocurónio ($1 - 1\frac{1}{2} \times \text{ED}_{90}$), o início da ação é mais lento e a duração da ação é mais curta. Com doses elevadas de 2 mg/kg, a duração clínica é de 110 minutos.

Intubação durante a anestesia de rotina

No espaço de 60 segundos após a administração intravenosa de uma dose de 0,6 mg/kg de brometo de rocurónio ($2 \times \text{ED}_{90}$ sob anestesia intravenosa), é possível obter condições de intubação adequadas em quase todos os doentes, sendo que em 80% dos casos as condições de intubação são consideradas excelentes. A paralisia muscular geral adequada para qualquer tipo de procedimento é estabelecida em 2 minutos. Após a administração de 0,45 mg/kg de brometo de rocurónio, estão presentes condições de intubação aceitáveis após 90 segundos.

Indução de sequência rápida

Durante a indução de sequência rápida de anestesia sob propofol ou fentanil/tiopental, as condições de intubação adequadas são alcançadas em 60 segundos em 93% e 96% dos doentes, respetivamente, após uma dose de 1,0 mg/kg de brometo de rocurónio. Destes, 70% são classificados como excelentes. A duração clínica com esta dose aproxima-se de 1 hora, altura em que o bloqueio neuromuscular pode ser revertido com segurança. Após uma dose de 0,6 mg/kg de brometo de rocurónio, são alcançadas condições de intubação adequadas em 60 segundos em 81% e 75% dos doentes durante uma técnica de indução de sequência rápida com propofol ou fentanil/tiopental, respetivamente.

População pediátrica

O tempo médio de início de ação em lactentes, crianças pequenas e crianças com uma dose de intubação de 0,6 mg/kg é ligeiramente mais curto do que nos adultos. A comparação entre os grupos etários pediátricos mostrou que o tempo médio de início em recém-nascidos e adolescentes (1,0 min) é ligeiramente mais longo do que em lactentes, crianças pequenas e crianças (0,4, 0,6 e 0,8 min, respetivamente). A duração do relaxamento e o tempo

de recuperação tendem a ser mais curtos em crianças do que em lactentes e adultos. A comparação entre grupos etários pediátricos demonstrou que o tempo médio para a reaparição do T₃ foi prolongado em recém-nascidos e lactentes (56,7 e 60,7 min., respetivamente) quando comparado com crianças pequenas, crianças e adolescentes (45,4, 37,6 e 42,9 min., respetivamente).

Tempo médio (DP) de início de ação e duração clínica após dose inicial de intubação de 0,6 mg/kg de brometo de rocurónio durante anestesia com sevoflurano/óxido nitroso e isoflurano/óxido nitroso (manutenção) em doentes pediátricos, grupo PP.

	Tempo até ao bloqueio máximo** (min)	Tempo para a reaparição do T ₃ ** (min)
Recém-nascidos (0 - 27 dias) n = 10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
Bebés (28 dias - 2 meses) n = 11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52)
Crianças com menos de 2 anos (3 meses-23 meses) n = 28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n=27
Crianças (2-11 anos) n = 34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
Adolescentes (12-17 anos) n = 31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n = 30

* Dose de rocurónio administrada em 5 segundos

** Calculado a partir do fim da administração da dose de rocurónio para intubação

Doentes geriátricos e doentes com doença hepática e/ou do trato biliar e/ou insuficiência renal

A duração da ação das doses de manutenção de 0,15 mg/kg de brometo de rocurónio pode ser um pouco mais longa sob anestesia com enflurano e isoflurano em doentes geriátricos e em doentes com doença hepática e/ou renal (aproximadamente 20 minutos) do que em doentes sem comprometimento das funções dos órgãos excretores sob anestesia intravenosa (aproximadamente 13 minutos) (ver secção 4.2). Não foi observada qualquer acumulação de efeitos (aumento progressivo da duração da ação) com a administração repetida de doses de manutenção ao nível recomendado.

Unidade de Cuidados Intensivos

Após perfusão contínua na Unidade de Cuidados Intensivos, o tempo necessário para a recuperação da razão do train-of-four até 0,7 não está significativamente correlacionado com a duração total da perfusão de rocurónio. Após uma perfusão contínua durante 20 horas ou mais, o tempo mediano (intervalo) entre o retorno do T₂ à estimulação do train-of-four e a recuperação da razão train-of-four até 0,7 variou entre 0,8 e 12,5 horas em doentes sem falência múltipla de órgãos e 1,2 - 25,5 horas em doentes com falência múltipla de órgãos.

Cirurgia cardiovascular

Em doentes programados para cirurgia cardiovascular, as alterações cardiovasculares mais comuns durante o início do bloqueio máximo após 0,6-0,9 mg/kg de brometo de rocurónio são um aumento ligeiro e clinicamente insignificante da frequência cardíaca até 9% e um aumento da pressão arterial média até 16% em relação aos valores de controlo.

Reversão do relaxamento muscular

A ação do rocurónio pode ser antagonizada pelo sugammadex ou por inibidores da acetilcolinesterase (neostigmina, piridostigmina ou edrofónio). O sugammadex pode ser administrado para reversão de rotina (em 1-2 contagens pós-tetânicas até à reaparição do T₂) ou reversão imediata. Os inibidores da acetilcolinesterase podem ser administrados aquando da reaparição do T₂ ou aos primeiros sinais de recuperação clínica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração intravenosa de uma dose única em bólus de brometo de rocurónio, a concentração plasmática evolui em três fases exponenciais. Em adultos normais, a semivida de eliminação média (IC95%) é de 73 (66-80) minutos, o volume (aparente) de distribuição em condições de estado estacionário é de 203 (193-214) ml/kg e a depuração plasmática é de 3,7 (3,5-3,9) ml/kg/min.

Em estudos controlados, a depuração plasmática em doentes geriátricos e em doentes com disfunção renal foi reduzida, na maioria dos estudos, mas sem atingir o nível de significância estatística. Em doentes com doença hepática, a semivida de eliminação média é prolongada em 30 minutos e a depuração plasmática média é reduzida em 1 ml/kg/min. (ver secção 4.2).

População pediátrica

A farmacocinética do brometo de rocurónio em doentes pediátricos (n=146) com idades compreendidas entre os 0 e os 17 anos foi avaliada utilizando uma análise populacional dos conjuntos de dados farmacocinéticos agrupados de dois ensaios clínicos sob anestesia com sevoflurano (indução) e isoflurano/óxido nitroso (manutenção). Todos os parâmetros farmacocinéticos foram considerados linearmente proporcionais ao peso corporal, ilustrados por uma depuração semelhante ($1 \text{ hr}^{-1}\text{kg}^{-1}$). O volume de distribuição (1 kg^{-1}) e a semivida de eliminação (h) diminuem com a idade (anos). Os parâmetros farmacocinéticos da pediatria típica em cada grupo etário são resumidos em seguida:

Parâmetros PK estimados (média [DP]) do brometo de rocurónio em doentes pediátricos típicos durante a indução com sevoflurano e óxido nitroso e durante a manutenção da anestesia com isoflurano/óxido nitroso

Parâmetros Pk	Faixa etária dos doentes				
	Recém-nascido de termo (0-27 dias)	Bebés (28 dias a 2 meses)	com menos de 2 anos (3-23 meses)	Crianças (2-11 anos)	Adolescentes (12-17 anos)
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 de distribuição (L/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
$t_{1/2} \beta$ (hr)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

Unidade de Cuidados Intensivos

Quando administrado como uma perfusão contínua para facilitar a ventilação mecânica durante 20 horas ou mais, a semivida média de eliminação e o volume médio (aparente) de distribuição no estado estacionário aumentam. Em estudos clínicos controlados, verifica-se uma grande variabilidade entre doentes, relacionada com a natureza e a extensão da falência (múltipla) de órgãos e com as características individuais dos doentes. Em doentes com falência múltipla de órgãos, verificou-se uma semivida de eliminação média ($\pm$ DP) de 21,5 ($\pm$ 3,3) horas, um volume de distribuição (aparente) no estado estacionário de 1,5 ($\pm$ 0,8) L/kg e uma depuração plasmática de 2,1 ($\pm$ 0,8) mL/kg/min. (ver secção 4.2).

O brometo de rocurónio é excretado na urina e na biliar. A excreção na urina aproxima-se dos 40% em 12-24 horas.

Após a injeção de uma dose radiomarcada de brometo de rocurónio, a excreção do radiomarcador é, em média, de 47% na urina e de 43% nas fezes após 9 dias. Aproximadamente 50% é recuperado como o composto original. Não são detetados metabolitos no plasma.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os efeitos em estudos não clínicos foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente superiores à exposição humana máxima, indicando pouca relevância para a utilização clínica.

Não existe um modelo animal adequado para imitar a situação clínica, normalmente extremamente complexa, do doente da UCI. Por conseguinte, a segurança de Somirel quando utilizado para facilitar a ventilação mecânica na Unidade de Cuidados Intensivos baseia-se principalmente nos resultados obtidos em estudos clínicos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Acetato de sódio tri-hidratado
Ácido acético glacial
Ácido cítrico mono-hidratado
Sal dissódico de EDTA
Ácido clorídrico a 37% (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio a 45% (para ajuste do pH)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Foi documentada a incompatibilidade física de Somirel quando adicionado a soluções que contêm as seguintes substâncias ativas: anfotericina, amoxicilina, azatioprina, cefazolina, cloxacilina, dexametasona, diazepam, enoximona, eritromicina, famotidina, furosemida, succinato sódico de hidrocortisona, insulina, intralípida, metohexital, metilprednisolona, succinato sódico de prednisolona, tiopental, trimetoprim e vancomicina.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

Se Somirel for administrado através da mesma linha de perfusão que também é utilizada para outros medicamentos, é importante que esta linha de perfusão seja adequadamente lavada (por exemplo, com NaCl a 0,9%) entre a administração de Somirel e de medicamentos para os quais tenha sido demonstrada incompatibilidade com Somirel ou para os quais a compatibilidade com Somirel não tenha sido estabelecida.

6.3 Prazo de validade

18 meses

Prazo de validade após a primeira abertura.

A solução deve ser utilizada imediatamente após a abertura da ampola. Deitar fora qualquer conteúdo não utilizado.

Prazo de validade em utilização do medicamento diluído

Após diluição com fluidos de perfusão (ver secção 6.6), a estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 24 horas a 25 °C. De um ponto de vista microbiológico, o produto diluído deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento antes da utilização são da responsabilidade do utilizador/administrador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas a 2 a 8 °C, a menos que a diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C. Não congelar.

Relativamente às condições de conservação após a primeira abertura e diluição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

5 mL ou 10 mL de solução em ampolas de vidro.

Tamanhos das embalagens: 5 ampolas de 5 ml ou 10 ml.

Nem todos os tamanhos de embalagens podem ser comercializados.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Foram efetuados estudos de compatibilidade com os seguintes fluidos para perfusão: na concentração nominal de 5 mg/mL, Somirel demonstrou ser compatível com: solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%), solução de glucose 50 mg/mL (5%), glucose 33 mg/mL (3,3%) em solução de cloreto de sódio 3 mg/mL (0,3%), água para

preparações injetáveis e Ringer Lactato. A administração deve começar imediatamente após a mistura e deve ser concluída no prazo de 24 horas.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

Não utilizar Somirel caso se verifique que a solução não é límpida e não está isenta de partículas.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

S.A.L.F. SpA Laboratorio Farmacologico
Via G. Marconi, 2
24069 Cenate Sotto (BG) - Itália

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO