

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rocuronium Rompharm 10 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție injectabilă sau perfuzabilă conține bromură de rocuroniu 10 mg.

Fiecare flacon de 5 ml conține bromură de rocuroniu 50 mg.

Fiecare flacon de 10 ml conține bromură de rocuroniu 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Soluție apoasă sterilă, limpede, incoloră până la ușor galben-brun, practic lipsită de particule vizibile. pH-ul soluției: 3,8 - 4,2.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Rocuronium Rompharm este indicat la adulți, copii și adolescenți (de la nou-născuți la termen la adolescenți [de la 0 la <18 ani]) ca adjuvant în anestezia generală, pentru a facilita intubația traheală, în timpul inducției de rutină și pentru a asigura relaxarea musculaturii scheletice în timpul intervențiilor chirurgicale. La adulți Rocuronium Rompharm este, de asemenea, indicat pentru a facilita intubația traheală în timpul fazei de inducție rapidă și ca adjuvant în terapia intensivă (ATI), pentru a facilita intubația traheală și ventilația mecanică.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Dozare

Similar altor medicamente blocante neuromusculare, bromura de rocuroniu trebuie administrată doar de către sau sub supravegherea unor medici specialiști cu experiență, care sunt familiarizați cu acțiunea și utilizarea acestor medicamente.

Similar altor medicamente blocante neuromusculare, dozele de bromură de rocuroniu trebuie individualizate pentru fiecare pacient în parte. Pentru determinarea dozei trebuie să se țină cont de: metoda de anestezie și durata prevăzută pentru intervenția chirurgicală, metoda de sedare și durata prevăzută pentru ventilația mecanică, interacțiunile posibile cu alte medicamente administrate concomitent, precum și de starea pacientului. Este recomandată utilizarea unei tehnici adecvate de monitorizare neuromusculară pentru a evalua gradul de bloc neuromuscular și dispariția efectului relaxant.

Anestezicele inhalatorii potențează efectele blocante neuromusculare ale bromurii de rocuroniu. Această potențare devine clinic semnificativă în cursul anesteziei, atunci când anestezicele volatile ating concentrația tisulară necesară pentru această interacțiune. Prin urmare, este necesară ajustarea dozelor de bromură de rocuroniu prin administrarea unor doze de întreținere mai mici la intervale de timp mai mari sau diminuând viteza de perfuzare a Rocuronium Rompharm 10 mg/ml soluție injectabilă în timpul intervențiilor chirurgicale prelungite (cu durata de peste o oră) în cadrul cărora se utilizează anestezie inhalatorie (vezi pct. 4.5).

La pacienții adulți, în intervențiile chirurgicale de scurtă durată până la intervențiile de lungă durată și pentru utilizarea în terapia intensivă, următoarele recomandări de doze pot fi utilizate în calitate de ghiduri terapeutice pentru intubație traheală și relaxare musculară.

## **Proceduri chirurgicale**

### *Intubație traheală*

Doza standard pentru intubație în timpul unei anestezii de rutină este de 0,6 mg bromură de rocuroniu per kg de greutate corporală, după administrarea căreia, în majoritatea cazurilor, condițiile corespunzătoare de intubație sunt asigurate în aproximativ 60 de secunde. Pentru facilitarea intubației traheale în cadrul fazei de inducție rapidă a anesteziei, se recomandă administrarea unei doze de 1,0 mg bromură de rocuroniu per kg de greutate corporală, care va asigura, în majoritatea cazurilor, condiții corespunzătoare de intubație în maximum 60 de secunde. Dacă în cadrul fazei de inducție rapidă a anesteziei se va administra o doză de 0,6 mg bromură de rocuroniu per kg de greutate corporală, se recomandă efectuarea intubării la 90 secunde după administrarea bromurii de rocuroniu. În ceea ce privește utilizarea bromurii de rocuroniu în timpul fazei de inducție rapidă a anesteziei pentru operația cezariană, informațiile sunt prezentate la pct. 4.6.

### *Doze de întreținere*

Doza de întreținere recomandată este de 0,15 mg bromură de rocuroniu per kg de greutate corporală; în cazul anesteziei inhalatorii prelungite, este recomandat să se reducă doza de bromură de rocuroniu la 0,075 - 0,1 mg/kg. Este de preferat ca aceste doze de întreținere să se administreze atunci când amplitudinea răspunsului muscular la stimularea unică a revenit la 25% din cea a stimulării unice de control sau atunci când sunt prezente 2 - 3 răspunsuri la un grup de patru stimulări.

### *Perfuzia continuă*

Dacă bromura de rocuroniu este administrată în perfuzie continuă, se recomandă administrarea unei doze de încărcare de 0,6 mg bromură de rocuroniu per kg de greutate corporală, iar când blocul neuromuscular începe să se diminueze, se recomandă să se inițieze administrarea în perfuzie. Viteza de perfuzare trebuie ajustată astfel încât să se mențină o amplitudine a răspunsului la stimulare unică de 10% din cea a stimulării unice de control sau să fie prezente 1 - 2 răspunsuri la un grup de patru stimulări. La adulții la care s-a utilizat anestezie intravenoasă, viteza de perfuzare necesară pentru a menține blocul neuromuscular la aceste valori variază între 0,3 - 0,6 mg/kg/h, iar la cei la care s-a efectuat anestezie inhalatorie viteza de perfuzare variază între 0,3 - 0,4 mg/kg/h. Datorită variabilității dozelor necesare, de la un pacient la altul precum și în funcție de metoda de anestezie utilizată, este recomandată monitorizarea continuă a blocului neuromuscular.

### *Copii și adolescenți*

La nou-născuți (0 - 27 zile), sugari (28 de zile - 2 luni), copii mici (3 - 23 luni), copii (2 - 11 ani) și adolescenți (12 - 17 ani), dozele recomandate pentru intubație în anestezia de rutină și dozele de întreținere sunt similare cu cele recomandate la adulți. Cu toate acestea, perioada de acțiune a dozei unice de intubare va fi mai mare la nou-născuți și sugari decât la copii (vezi pct. 5.1).

În cazul administrării sub formă de perfuzie continuă, la copii și adolescenți, viteza de perfuzare, cu excepția copiilor (2 - 11 ani), este aceeași ca la adulți. La copii cu vârsta cuprinsă între 2 - 11 ani, pot fi necesare viteze mai mari de perfuzare. Astfel, la copii (2 - 11 ani), sunt recomandate aceleași viteze de perfuzare inițiale ca și la adulți, dar dozele trebuie ajustate în timpul procedurii, pentru menținerea amplitudinii răspunsului muscular la stimularea unică la 10 % din cea a stimulării unice de control sau menținerea a 1 - 2 răspunsuri la un grup de patru stimulări.

Experiența cu bromură de rocuroniu în timpul fazei de inducție rapidă a anesteziei la copii și adolescenți este limitată. Ca urmare, bromura de rocuroniu nu este recomandată pentru facilitarea condițiilor de intubare traheală în timpul fazei de inducție rapidă a anesteziei la copii și adolescenți.

*Vârstnici, pacienți cu boli hepatice și/sau ale căilor biliare și/sau insuficiență renală*

Doza standard pentru intubație în cazul vârstnicilor (>65 years) și pacienților cu boli hepatice și/sau ale căilor biliare și/sau insuficiență renală în timpul unei anestezii de rutină este de 0.6 mg bromură de rocuroniu per kg de greutate corporală. În cadrul fazei de inducție rapidă a anesteziei, la pacienții la care se așteaptă o acțiune prelungită, trebuie avută în vedere o doză de 0,6 mg bromură de rocuroniu per kg de greutate corporală. Independent de tehnica de anestezie utilizată, doza de întreținere recomandată pentru acești pacienți este de 0,075 - 0,1 mg bromură de rocuroniu per kg de greutate corporală, iar viteza de perfuzare recomandată este de 0,3 - 0,4 mg/kg/h (vezi Perfuzia continuă) (Vezi, de asemenea, pct. 4.4).

*Pacienții supraponderali și obezi*

Atunci când se utilizează la pacienții supraponderali sau obezi (pacienți cu o greutate cu 30% sau mai mult peste greutatea ideală) dozele trebuie reduse, luând în considerare greutatea ideală.

## **Proceduri de terapie intensivă**

*Intubație traheală*

Pentru intubația traheală se vor administra aceleași doze descrise anterior pentru intervențiile chirurgicale.

*Doza de întreținere*

Este recomandată administrarea inițială a unei doze de încărcare de 0,6 mg bromură de rocuroniu per kg de greutate corporală, urmată de administrarea în perfuzie continuă, atunci când amplitudinea răspunsului la stimulare unică atinge 10% din cea a stimulării unice de control sau sunt prezente 1-2 răspunsuri la un grup de patru stimulări. Întotdeauna, dozele trebuie ajustate în mod individual, pentru fiecare pacient în parte. La adulți, viteza de perfuzare inițială recomandată în vederea menținerii unui bloc neuromuscular de 80 - 90% (1-2 răspunsuri la un grup de patru stimulări) este de 0,3 - 0,6 mg/kg/h, în timpul primei ore de administrare, scăzând apoi în următoarele 6-12 ore, în funcție de răspunsul fiecărui pacient. Ca urmare, dozele individuale necesare rămân relativ constante.

Studiile clinice controlate au evidențiat o mare variabilitate a vitezelor de perfuzare orare, cu o medie a debitului orar al perfuziei cuprinsă între 0,2 - 0,5 mg/kg/h, aceasta depinzând de natura și gradul insuficienței de organ(e), de medicamentele administrate concomitent și de caracteristicile individuale ale pacientului. Pentru asigurarea controlului individual optim al pacientului, este puternic recomandată monitorizarea transmisiei neuromusculare. A fost investigată administrarea pe o perioadă de până la 7 zile.

*Grupe speciale de pacienți*

Rocuronium Rompharm 10 mg/ml nu este recomandat pentru facilitarea ventilației mecanice în terapia intensivă la copii, adolescenți și vârstnici, datorită lipsei de date cu privire la eficacitate și siguranță.

Mod de administrare

Rocuronium Rompharm se administrează intravenos (i.v.), în bolus sau în perfuzie continuă.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la rocuroniu, la ionul de brom sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Rocuronium Rompharm 10 mg/ml trebuie administrată numai de către anesteziști familiarizați cu utilizarea agenților blocați neuromusculari și atunci când sunt disponibile, pentru utilizare imediată, facilități pentru ventilație controlată, insuflare cu oxigen și intubație traheală.

#### *Administrarea și monitorizarea corespunzătoare*

Deoarece bromura de rocuroniu determină paralizia mușchilor respiratori, este obligatorie asistența ventilatorie la pacienții tratați cu această substanță activă până la restabilirea unei respirații spontane adecvate. Ca și în cazul tuturor medicamentelor blocante neuromusculare, este important să se anticipeze dificultățile de intubație, în special atunci când este utilizat ca parte a unei tehnici de inducție cu secvență rapidă. În cazul dificultăților de intubație care au ca rezultat necesitatea clinică de inversare imediată a blocului neuromuscular indus de bromura de rocuroniu, trebuie luată în considerare utilizarea unui agent de inversare. Este esențial să se asigure că pacientul respiră spontan, profund și regulat înainte de a părăsi sala de operație după anestezie.

#### *Bloc neuromuscular rezidual*

Similar celorlalte medicamente blocante neuromusculare, pentru bromura de rocuroniu a fost raportat bloc neuromuscular rezidual. Pentru a se preveni complicațiile care rezultă din blocul neuromuscular rezidual, extubarea este recomandată numai atunci când pacientul s-a recuperat suficient din blocul neuromuscular. Pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 ani sau peste) pot prezenta un risc crescut pentru bloc neuromuscular rezidual. De asemenea, trebuie luați în considerare alți factori care pot favoriza blocul neuromuscular rezidual, după extubare, în faza post-operatorie (cum sunt interacțiuni medicamentoase sau starea clinică a pacientului). Dacă nu sunt administrate ca parte a procedurii standard, trebuie luată în considerare utilizarea unui medicament de reversie a blocului neuromuscular (cum ar fi, sugammadex sau inhibitori de acetilcolinesterază), în special, în acele cazuri unde este mai probabil să apară blocul neuromuscular rezidual.

#### *Anafilaxie*

După administrarea medicamentelor blocante neuromusculare pot să apară reacții anafilactice. Trebuie luate întotdeauna măsuri de precauție pentru tratamentul unor astfel de reacții. Trebuie luate precauții speciale, mai ales în cazul existenței unor antecedente de reacții anafilactice la administrarea de medicamente blocante neuromusculare, deoarece au fost raportate cazuri de alergie încrucișată.

#### *Utilizarea îndelungată în unitățile de terapie intensivă*

În general, ca urmare a utilizării de medicamente blocante neuromusculare pe o perioadă îndelungată, în unitățile de terapie intensivă, s-a observat paralizie și/sau slăbiciune musculară prelungită. Pentru a înlătura posibilitatea prelungirii blocului neuromuscular și/sau supradozajul, este puternic recomandată monitorizarea transmisiei neuromusculare pe întreaga perioadă de utilizare a medicamentelor blocante neuromusculare. În plus, pacientului trebuie să i se administreze analgezice și sedative adecvate. Mai mult decât atât, dozele medicamentelor blocante neuromusculare trebuie stabilite treptat, în funcție de reactivitatea fiecărui pacient și trebuie administrate de sau sub supravegherea medicului specialist, familiarizat cu efectele acestor medicamente și cu tehnicile de monitorizare a funcției neuromusculare.

De regulă, în unitățile de terapie intensivă, după utilizarea pe o perioadă îndelungată a altor medicamente blocante neuromusculare non-depolarizante în asociere cu corticoterapie, a fost raportată miopatie. Astfel, la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente blocante neuromusculare și corticosteroizi, perioada de utilizare a blocanților neuromusculari trebuie limitată cât de mult este posibil.

#### *Utilizarea împreună cu suxametoniu*

Dacă pentru intubare este utilizat suxametoniu, administrarea de Rocuronium Rompharm 10 mg/ml trebuie amânată până când pacientul se recuperează clinic din blocul neuromuscular indus de suxametoniu.

#### *Hipertermia malignă*

Deoarece bromura de rocuroniu este întotdeauna utilizată împreună cu alte medicamente și din cauza riscului de hipertermie malignă în timpul anesteziei, chiar și în absența unor factori declanșatori cunoscuți, medicii trebuie să fie conștienți de simptomele precoce, de diagnosticul de confirmare și de

tratamentul hipertermiei maligne înainte de începerea anesteziei. Studiile pe animale au arătat că bromura de rocuroniu nu este un factor declanșator al hipertermiei maligne. Prin supravegherea ulterioară introducerii pe piață au fost observate cazuri rare de hipertermie malignă cu bromură de rocuroniu, însă nu a fost dovedită asocierea cauzală.

#### Următoarele situații pot influența proprietățile farmacocinetice și/sau farmacodinamice ale Rocuronium Rompharm 10 mg/ml

##### *Boli hepatice și/sau ale căilor biliare și insuficiență renală*

Deoarece rocuroniul este excretat în urină și bilă, acesta trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu boli hepatice și/sau ale căilor biliare semnificative clinic, precum și la cei cu insuficiență renală. La acești pacienți, s-a observat o prelungire a perioadei de acțiune la administrarea unei doze de 0,6 mg bromură de rocuroniu per kg de greutate corporală.

##### *Prelungirea timpului de persistență în circulație*

Afecțiunile asociate cu prelungirea timpului de persistență în circulație, cum sunt bolile cardiovasculare, vârsta înaintată și bolile însoțite de edeme, care determină creșterea volumului de distribuție, pot contribui la întârzierea instalării acțiunii. De asemenea, durata de acțiune poate fi prelungită și de un clearance plasmatic redus.

##### *Boli neuromusculare*

Ca și în cazul altor medicamente blocante neuromusculare, bromura de rocuroniu trebuie utilizată cu deosebită precauție la pacienții cu o boală neuromusculară sau cu antecedente de poliomielită, deoarece în aceste cazuri răspunsul la blocantele neuromusculare poate fi considerabil modificat. Importanța și tipul acestor modificări pot varia foarte mult. La pacienții cu miastenia gravis sau cu sindrom miastenic (Eaton-Lambert), administrarea unor doze mici de bromură de rocuroniu poate avea efecte marcate, fiind necesară stabilirea treptată a dozei, în funcție de răspuns.

##### *Hipotermie*

În cursul intervențiilor chirurgicale efectuate în condiții de hipotermie, efectul de bloc neuromuscular indus de rocuroniu este mai intens și prelungit.

##### *Obezitate*

Ca și în cazul altor medicamente blocante neuromusculare, utilizarea bromurii de rocuroniu la pacienții obezi poate avea ca efect prelungirea duratei de acțiune și o recuperare întârziată a funcțiilor, în cazul în care dozele administrate sunt calculate în funcție de greutatea reală.

##### *Arsuri*

Este cunoscut faptul că pacienții cu arsuri pot prezenta rezistență la acțiunea medicamentelor blocante neuromusculare non-depolarizante. Se recomandă stabilirea treptată a dozei, în funcție de răspuns.

##### *Situații care pot potența efectul bromurii de rocuroniu*

Hipokaliemia (de exemplu, după vărsături severe, diaree sau tratament cu diuretice), hipermagneziemia, hipocalcemia (după transfuzii masive), hipoproteinemia, deshidratarea, acidoza, hipercapnia, cașexia.

Ca urmare, dezechilibrele electrolitice severe, modificările pH-ului sanguin sau deshidratarea trebuie corectate, atunci când este posibil.

##### Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții care urmează o dietă cu conținut controlat de sodiu.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

S-a demonstrat că următoarele medicamente influențează intensitatea și/sau perioada de acțiune a medicamentelor blocante neuromusculare non-depolarizante.

## **Efectele altor medicamente asupra Rocuronium Rompharm:**

### *Potențarea efectului:*

- Anestezicele halogenate volatile potențează blocul neuromuscular determinat de bromura de rocuroniu. Efectul devine vizibil doar în cazul administrării dozelor de menținere (vezi pct. 4.2). Antagonizarea blocului cu inhibitori de acetilcolinesterază poate fi, de asemenea, inhibată.
- După intubare cu suxametoniu (vezi pct. 4.4).
- Utilizare concomitentă în terapia intensivă, pe o perioadă lungă, de corticosteroizi și bromură de rocuroniu poate determina prelungirea duratei blocului neuromuscular sau miopatie (vezi pct. 4.4 și 4.8).

### *Alte medicamente:*

- antibiotice: aminoglicozide, lincosamide și antibiotice polipeptidice, acilaminopeniciline.
- diuretice, chinidină și izomerul său chinină, săruri de magneziu, blocante ale canalelor de calciu, săruri de litiu, anestezice locale (lidocaină administrată i.v., bupivacaină administrată epidural) și administrare acută de fenitoină sau betablocante.

Recurarizarea a fost raportată după administrarea postoperatorie de: aminoglicozide, lincosamide, antibiotice polipeptidice și acilaminopeniciline, chinidină, chinină și săruri de magneziu (vezi pct. 4.4).

### *Diminuarea efectului:*

- Administrare cronică anterioară de fenitoină sau carbamazepină;
- Inhibitori de protează (gabexat, ulinastatină).

### *Efect variabil:*

- Administrarea de alte medicamente blocante neuromusculare non-depolarizante în asociere cu bromura de rocuroniu poate produce o atenuare sau potențare a blocului neuromuscular, în funcție de ordinea de administrare și de agentul blocant neuromuscular utilizat.
- Suxametoniu administrat după utilizarea bromurii de rocuroniu poate produce o atenuare sau potențare a efectului de bloc neuromuscular indus de bromura de rocuroniu.

## **Efectul Rocuronium Rompharm asupra altor medicamente**

Asocierea bromurii de rocuroniu cu lidocaină poate determina o instalare mai rapidă a acțiunii lidocainei.

### *Copii și adolescenți*

Nu au fost efectuate studii specifice de interacțiune. La copii și adolescenți, de asemenea, trebuie luate în considerare interacțiunile menționate mai sus pentru adulți și atenționările speciale și precauțiile privind utilizarea (vezi pct. 4.4 ).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### *Sarcina*

Nu sunt disponibile date clinice cu privire la expunerea la bromură de rocuroniu în timpul sarcinii. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale. Sunt necesare măsuri de precauție atunci când se recomandă utilizarea de Rocuronium Rompharm 10 mg/ml la femeile gravide.

### *Operația cezariană*

În cazul operațiilor cezariene, bromura de rocuroniu poate fi utilizată în cadrul secvenței rapide de inducere a anesteziei, cu condiția să nu fie anticipate dificultăți de intubare și să fie administrată o doză suficientă de anestezic sau după ce a fost facilitată intubația, prin administrarea de suxametoniu. Utilizarea unei doze de 0,6 mg de bromură de rocuroniu per kg de greutate corporală s-a dovedit a fi sigură la gravidele cărora li se efectuează o intervenție cezariană. Bromura de rocuroniu nu modifică scorul Apgar, tonusul muscular fetal și nici adaptarea cardiorespiratorie. Prin recoltarea de sânge din

cordonul ombilical s-a demonstrat că traversarea barierei placentare de către bromura de rocuroniu este limitată, iar aceasta nu duce la apariția de reacții adverse evidente clinic la nou-născut.

Nota 1: dozele de 1,0 mg per kg de greutate corporală au fost investigate în timpul fazei de inducție rapidă a anesteziei, dar nu și în cazul operațiilor cezariene. Astfel, la această grupă specială de pacienți este recomandată numai doza de 0,6 mg per kg de greutate corporală.

Nota 2: la gravidele cărora li s-au administrat săruri de magneziu pentru toxemia gravidică, revenirea din blocul neuromuscular indus de medicamentele blocante neuromusculare poate fi încetinită sau necorespunzătoare, deoarece sărurile de magneziu potențează blocul neuromuscular. Ca urmare, la aceste paciente doza de bromură de rocuroniu trebuie redusă și stabilită treptat, în funcție de evoluția răspunsului la stimulare.

#### *Alăptarea*

Nu se știe dacă bromura de rocuroniu este excretată în laptele matern uman. Studiile pe animale au evidențiat cantități neglijabile de bromură de rocuroniu în laptele matern. Bromura de rocuroniu va fi administrată femeilor care alăptează doar atunci când medicul specialist apreciază că beneficiul terapeutic depășește riscul pentru sugar. După administrarea unei singure doze, se recomandă ca mama să nu alăpteze pentru o perioadă de 5 ori mai mare decât timpul de înjumătățire a rocuroniului, respectiv, timp de aproximativ 6 ore.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Deoarece Rocuronium Rompharm este utilizat ca adjuvant pentru anestezie generală, trebuie luate precauțiile uzuale după o anestezie generală, pentru pacienții din ambulator.

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse care apar cel mai frecvent includ durere/reacție la locul administrării, modificări ale funcțiilor vitale și bloc neuromuscular prelungit. Reacțiile adverse grave cel mai frecvent raportate în timpul supravegherii după punerea pe piață sunt reacții anafilactice și anafilactoide și simptomele asociate. Vezi, de asemenea, explicațiile din tabelul următor.

| MedDRA Aparate, sisteme și organe*               | Termen preferat <sup>a</sup>  |  |   |
|--|---|--|---|
|  | Mai puțin frecvente/<br>rare <sup>b</sup><br>( $<1/100$ și $\geq 1/10000$ ) | Foarte rare<br>( $<1/10000$ )  | Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile) |
| Tulburări ale sistemului imunitar                |   | Hipersensibilitate<br>Reacție anafilactică<br>Reacție anafilactoidă<br>Șoc anafilactic<br>Șoc anafilactoid |   |
| Tulburări ale sistemului nervos                  |   | Paralizie flască   |   |
| Tulburări oculare                                |   |  | Midriază <sup>d</sup><br>Pupile fixe <sup>d</sup>                   |
| Tulburări cardiace                               | Tahicardie  |  | Sindromul Kounis  |
| Tulburări vasculare                              | Hipotensiune  | Colaps circulator și șoc<br>Înroșire facială tranzitorie   |   |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale |   | Bronhospasm  |   |

| MedDRA Aparate, sisteme și organe*                                  | Termen preferat <sup>a</sup>   |   |   |
|---|--|---|---|
|   | Mai puțin frecvente/<br>rare <sup>b</sup><br>( $<1/100$ și $\geq 1/10000$ )  | Foarte rare<br>( $<1/10000$ )   | Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile) |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat                      |  | Edem angioneurotic<br>Urticarie<br>Erupții cutanate<br>Erupții eritematoase |   |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv            |  | Slăbiciune musculară <sup>c</sup><br>Miopatie cortizonică <sup>c</sup>      |   |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare            | Ineficacitate a medicamentului<br>Efectul medicamentului/răspuns terapeutic scăzut<br>Efectul medicamentului/răspuns terapeutic crescut<br>Durere la locul de administrare<br>Reacție la locul de administrare | Edem facial   |   |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate | Bloc neuromuscular prelungit<br>Recuperare întârziată după anestezie   | Complicații ale anesteziei la nivelul căilor respiratorii                   |   |

\*MedDRA versiunea 8.1

<sup>a</sup> Frecvențele sunt estimări derivate din raportările din supravegherea după punerea pe piață și din date din literatura generală.

<sup>b</sup> Datele din raportările din supravegherea după punerea pe piață nu pot da o incidență exactă. Ca urmare, frecvența raportărilor a fost împărțită în trei categorii și nu în cinci.

<sup>c</sup> În contextul unei potențiale creșteri a permeabilității sau al compromiterii integrității barierei hematoencefalice (BHE).

<sup>d</sup> După utilizare pe termen lung, în unitățile de terapie intensivă (UTI).

#### *Reacții anafilactice*

Deși foarte rare, au fost raportate reacții anafilactice severe la administrarea de medicamente blocante neuromusculare, incluzând bromura de rocuroniu. Reacțiile anafilactice/anafilactoide sunt: bronhospasm, tulburări cardiovasculare (de exemplu, hipotensiune arterială, tahicardie, colaps circulator - șoc) și tulburări cutanate (de exemplu, angioedem, urticarie). Aceste reacții au dus, în unele cazuri, la deces. Din cauza posibilei severități a acestor reacții adverse, trebuie avut întotdeauna în vedere faptul că ele pot să apară și să se ia toate măsurile de precauție necesare.

#### *Eliberarea de histamină și reacții histaminoide*

Deoarece se cunoaște faptul că blocantele neuromusculare pot induce eliberarea de histamină atât la nivelul locului de administrare cât și sistemic, atunci când se administrează aceste medicamente, întotdeauna trebuie avută în vedere posibila apariție a pruritului și a reacțiilor eritematoase la locul administrării și/sau a reacțiilor histaminergice (anafilactoide) sistemice (vezi și paragraful reacții anafilactice de mai sus).

În studiile clinice, după administrarea rapidă a unei doze de 0,3 - 0,9 mg bromură de rocuroniu per kg de greutate corporală în bolus, s-a observat o creștere ușoară a concentrației plasmatice a histaminei.

#### *Bloc neuromuscular prelungit*



Cea mai frecventă reacție adversă a clasei blocanților neuromusculari non-depolarizante constă în prelungirea acțiunii farmacologice peste perioada de timp necesară. Aceasta poate să varieze de la o slăbiciune a musculaturii scheletice până la o paralizie profundă și prelungită a acesteia, care poate avea ca rezultat insuficiență respiratorie sau apnee.

#### *Miopatie*

Miopia a fost raportată după utilizarea diferitelor medicamente blocante neuromusculare în asociere cu corticosteroizi, în terapia intensivă (vezi pct. 4.4).

#### *Reacții la nivelul locului de administrare*

În timpul fazei de inducție rapidă a anesteziei, au fost raportate dureri la nivelul locului de administrare, mai ales în cazul în care pacientul nu și-a pierdut complet conștiința și mai ales atunci când s-a utilizat propofol pentru inducerea anesteziei. În studiile clinice, durerea la nivelul locului de administrare a fost observată la 16% dintre pacienți în timpul fazei de inducție rapidă a anesteziei cu propofol și la mai puțin de 0,5% dintre pacienți în timpul fazei de inducție rapidă a anesteziei cu fentanil și tiopental.

#### *Copii și adolescenți*

O meta-analiză a 11 studii clinice efectuate la copii și adolescenți (n=704) cu bromură de rocuroniu (doze de până la 1 mg/kg de greutate corporală) a arătat că tahicardia a fost identificată ca reacție adversă cu o frecvență de 1,4%.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

În eventualitatea unui supradozaj și a blocului neuromuscular prelungit, pacientul trebuie să fie în continuare ventilat mecanic și sedat. În această situație, există două opțiuni pentru reversia blocajului neuromuscular: (1) Se poate utiliza sugammadex pentru reversia blocului neuromuscular intens (profund) și a celui de profunzime. Doza de sugammadex administrată va depinde de nivelul blocului neuromuscular. (2) După începerea recuperării spontane, se poate administra, în doze adecvate, un inhibitor de acetilcolinesterază (de exemplu, neostigmină, edrofoniu, piridostigmină). Atunci când prin administrarea inhibitorului de acetilcolinesterază nu se reușește îndepărtarea efectelor blocante neuromusculare ale bromurii de rocuroniu, trebuie menținută ventilația asistată până la restabilirea respirației spontane eficiente. Administrarea de doze repetate de inhibitori de acetilcolinesterază poate fi periculoasă.

În studiile la animale, în cadrul cărora s-au administrat doze cumulate de până la  $750 \times DE_{90}$  (135 mg bromură de rocuroniu per kg de greutate corporală), nu s-a observat deprimare severă a funcției cardiovasculare, care poate evolua până la stop cardiac.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: relaxante musculare, miorelaxante periferice. Codul ATC: M03AC09

#### *Mecanism de acțiune*

Bromura de rocuroniu este un blocant neuromuscular non-depolarizant cu debut precoce de instalare a acțiunii și durată de acțiune intermediară, care posedă toate caracteristicile farmacologice specifice ale clasei terapeutice din care face parte (curarizante). Acționează prin competiție, la nivelul receptorilor colinergici nicotinici de la nivelul plăcii motorii. Această acțiune este antagonizată de inhibitori acetilcolinesterazici cum sunt: neostigmina, edrofoniu și piridostigmina.

#### *Efecte farmacodinamice*

În cursul unei anestezii intravenoase  $DE_{90}$  (doza necesară pentru a produce deprimarea cu 90% a răspunsului la stimulare, măsurat prin contracția policelui ca urmare a stimulării nervului ulnar) este de aproximativ 0,3 mg bromură de rocuroniu per kg de greutate corporală.  $DE_{95}$  la sugari este mai mică decât la adulți și copii (0,25; 0,35 și, respectiv, 0,40 mg/kg).

Durata acțiunii clinice (timpul necesar pentru a obține o revenire la 25% din mărimea secusei inițiale) după administrarea unei doze de 0,6 mg bromură de rocuroniu per kg de greutate corporală este de 30 – 40 de minute. Durata totală de acțiune (timpul necesar pentru a obține o recuperare spontană de 90% din înălțimea secusei inițiale) este de 50 minute. Timpul mediu pentru ca recuperarea spontană să ajungă de la 25 la 75% din înălțimea secusei inițiale (indice de revenire), după administrarea unei doze de 0,6 mg bromură de rocuroniu per kg de greutate corporală în bolus, este de 14 minute. La doze mai mici, de 0,3 - 0,45 mg bromură de rocuroniu per kg de greutate corporală ( $1 - 1,5 \times DE_{90}$ ), instalarea acțiunii este mai lentă și durata acțiunii este mai scurtă. La doze mari de 2 mg per kg de greutate corporală, durata acțiunii este de 110 minute.

#### *Intubația din timpul anesteziei de rutină*

La aproape toți pacienții, administrarea intravenoasă a unei doze de 0,6 mg bromură de rocuroniu per kg de greutate corporală ( $2 \times DE_{90}$  sub anestezie balansată) permite obținerea condițiilor pentru o intubare traheală corectă în 60 de secunde, la 80% dintre aceștia condițiile de intubare fiind considerate excelente. La această doză, se obține în 2 minute o paralizie musculară generalizată, care permite orice tip de intervenție chirurgicală. După administrarea unei doze de 0,45 mg bromură de rocuroniu per kg de greutate corporală, condițiile acceptabile de intubare sunt îndeplinite în 90 de secunde.

#### *Faza de inducție rapidă*

În cursul fazei de inducție rapidă a anesteziei cu propofol sau cu fentanil/tiopental se realizează condiții satisfăcătoare de intubație în 60 de secunde la 93 %, respectiv 96 % dintre pacienți, după administrarea unei doze de 1,0 mg bromură de rocuroniu/kg. Dintre aceștia, la 70% condițiile de intubare sunt apreciate ca excelente. Durata de acțiune clinică pentru această doză este de aproximativ 1 oră, moment în care se poate efectua revenirea din blocul neuromuscular în condiții de siguranță. După administrarea dozei de 0,6 mg bromură de rocuroniu per kg de greutate corporală, se vor asigura condiții satisfăcătoare de intubare după 60 de secunde la 81%, respectiv 75 % dintre pacienții cărora li se aplică o fază de inducție rapidă a anesteziei cu propofol, respectiv cu fentanil/tiopental.

#### *Copii și adolescenți*

În medie, timpul de instalare al efectului la sugari, copii mici și copiii la o doză de intubare de 0,6 mg per kg de greutate corporală este ușor mai redus decât la adulți. Comparațiile în cadrul grupelor de vârstă pediatrice au arătat că timpul mediu de debut al acțiunii la nou-născuți și la adolescenți (1,0 minute) este ceva mai lung decât cel înregistrat la sugari, copii mici și copiii mai mari (0,4 minute, respectiv 0,6 și 0,8 minute). Durata relaxării și timpul de recuperare tind să fie mai mici la copii, comparativ cu sugarii și adulții. Comparațiile efectuate în cadrul grupelor de vârste pediatrice au demonstrat că timpul mediu scurs până la apariția T3 a fost prelungit la nou-născuții la termen și copiii mici (56,7, respectiv 60,7 minute), comparativ cu sugarii, copiii mari și adolescenții (45,4, respectiv 37,6 și 42,9 minute).

**Timpul mediu de instalare și durata clinică după doza inițială de intubare cu rocuroniu 0,6 mg/kg\* în timpul anesteziei cu sevofluran/oxid de azot și izofluran/oxid de azot (de întreținere) a grupelor de vârstă pediatrice (copii și adolescenți).**

|                                     | Timpul până la blocul maxim**<br>(minute) | Timpul până la reparația T3**<br>(minute) |
|-------------------------------------|---|---|
| Nou-născuți (0-27 zile)<br>n=10     | 0,98 (0,62)                               | 56,69 (37,04) n=9                         |
| Sugari (28 zile-2 luni)<br>n=11     | 0,44 (0,19) n=10                          | 60,71 (16,52)                             |
| Copii mici (3 luni-23 luni)<br>n=28 | 0,59 (0,27)                               | 45,46 (12,94) n=27                        |
| Copii (2-11 ani) n=34               | 0,84 (0,29)                               | 37,58 (11,82)                             |
| Adolescenți (12-17 ani)<br>n=31     | 0,98 (0,38)                               | 42,90 (15,83) n=30                        |

\* Doza de bromură de rocuroniu administrată în 5 secunde.

\*\*Calculată de la sfârșitul administrării dozei de intubare cu rocuroniu.

#### *Pacienți vârstnici și pacienții cu boli hepatice și/sau ale căilor biliare și/sau insuficiență renală*

La vârstnici și la pacienții cu insuficiență hepatică și/sau renală, durata de acțiune a dozei de întreținere a anesteziei intravenoase de 0,15 mg bromură de rocuroniu per kg de greutate corporală, poate fi puțin crescută atunci când este asociată cu enfluran sau isofluran (cu aproximativ 20 minute), comparativ cu ceilalți pacienți fără probleme funcționale ale organelor de excreție (aproximativ 13 minute) (vezi, de asemenea, pct. 4.2). Nu au fost evidențiate efecte cumulative (creșterea progresivă a duratei de acțiune) la administrarea repetată a dozelor de întreținere recomandate.

#### *Terapie intensivă*

În cazul perfuziei continue, la pacienți aflați în terapie intensivă, timpul de revenire a raportului grupului de 4 stimulări la 0,7 depinde de nivelul blocului de la sfârșitul administrării. După o perfuzie continuă cu durata  $\geq 20$  de ore, timpul mediu (interval) dintre T2 de revenire al unui grup de patru stimulări și cel de recuperare al unui grup de patru stimulări la valoarea de 0,7 este de aproximativ 1,5 ore (1-5 ore) la pacienții fără insuficiență multiplă de organ și de 4 ore (1-25 ore) la pacienții cu insuficiență multiorganică.

#### *Chirurgie cardiovasculară*

La pacienții la care urmează să se efectueze o intervenție chirurgicală la nivelul aparatului cardiovascular, modificările cardiovasculare cele mai frecvent observate în timpul instalării blocului maximal, după administrarea a 0,6-0,9 mg bromură de rocuroniu per kg de greutate corporală sunt reprezentate de o creștere ușoară a frecvenței cardiace, clinic nesemnificativă, de până la 9% și o creștere a tensiunii arteriale medii cu maxim 16% față de valorile de referință.

#### *Antagonizarea relaxării musculare*

Acțiunea rocuroniului poate fi antagonizată de sugammadex sau de inhibitorii de acetilcolinesterază (neostigmină, piridostigmină sau edrofoniu). Sugammadex poate fi administrat pentru reversia de rutină (la 1-2 numărători post-tetanice până la reparația T2) sau pentru reversia imediată (la 3 minute după administrarea bromurii de rocuroniu). Inhibitorii de acetilcolinesterază pot fi administrați la reparația T2 sau la primele semne clinice de recuperare.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

După administrarea intravenoasă a unei doze unice de bromură de rocuroniu în bolus, concentrația plasmatică parcurge trei faze exponențiale. La adulți, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 73 minute (66-80 minute) (Î 95%), volumul (aparent) de distribuție la starea de echilibru este de 203 ml per kg de greutate corporală (193-214 ml per kg de greutate corporală), iar clearance-ul plasmatic este de 3,7 ml/kg/min (3,5-3,9 ml/kg/min).

Rocuroniul este excretat în urină și bilă. Excreția în urină este de aproximativ 40% în 12-24 de ore. După administrarea unei doze de bromură de rocuroniu marcate radioactiv, excreția izotopului radioactiv este în medie de 47% prin urină și de 43% prin materiile fecale, după 9 zile. Aproximativ 50% este recuperat sub formă de substanță activă nemodificată. Nu sunt detectați metaboliți în plasmă.

### Copii și adolescenți

Farmacocinetica bromurii de rocuroniu la copii și adolescenți (n=146) cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani, a fost evaluată folosind o analiză populațională a seturilor de date farmacocinetice comasate din două studii clinice în cadrul cărora anestezia a fost efectuată cu sevofluran (inducție) și izofluran/protoxid de azot (întreținere). Toți parametrii farmacocinetici au fost descoperiți a fi liniar proporționali cu greutatea corporală, fapt demonstrat printr-un clearance similar (1 ora/kg). Volumul de distribuție (l/kg) și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare (ore) scad cu vârsta (ani). Parametrii farmacocinetici la grupele pediatrice tipice, în cadrul fiecărei grupe de vârstă, sunt prezentați mai jos:

### Parametrii farmacocinetici estimați (Medii[SD]) ai bromurii de rocuroniu la copii și adolescenți tipici în timpul inducției cu sevofluran și protoxid de azot și în timpul anesteziei de întreținere cu izofluran/protoxid de azot

| Parametrii farmacocinetici    | Intervalul de vârstă al pacienților |                         |                        |                  |                         |
|-------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------|-------------------------|
|                               | Nou-născuți la termen (0-27 zile)   | Sugari (28 zile-2 luni) | Copii mici (3-23 luni) | Copii (2-11 ani) | Adolescenți (12-17 ani) |
| Clearance-ul (l/kg/oră)       | 0,31 (0,07)                         | 0,30 (0,08)             | 0,33 (0,10)            | 0,35 (0,09)      | 0,29 (0,14)             |
| Volumul de distribuție (l/kg) | 0,42 (0,06)                         | 0,31 (0,03)             | 0,23 (0,03)            | 0,18 (0,02)      | 0,18 (0,01)             |
| $t_{1/2 \beta}$ (ore)         | 1,1 (0,2)                           | 0,9 (0,3)               | 0,8 (0,2)              | 0,7 (0,2)        | 0,8 (0,3)               |

### Vârstnici și pacienții cu boli hepatice și/sau ale căilor biliare și/sau insuficiență renală

În studiile controlate, clearance-ul plasmatic la vârstnici și la pacienții cu disfuncție renală a fost redus. Cu toate acestea, în majoritatea studiilor, nu a fost atins un nivel de semnificație statistică. La pacienții cu boală hepatică, timpul de înjumătățire plasmatică mediu este prelungit cu 30 minute iar clearance-ul plasmatic mediu este redus cu 1 ml/kg/min (vezi pct.4.2).

### Unitatea de Terapie Intensivă

Când se administrează în perfuzie continuă, pentru a facilita ventilația mecanică, timp de 20 de ore sau mai mult, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare și volumul mediu aparent de distribuție la starea de echilibru sunt crescute. În studiile clinice controlate s-a evidențiat o variabilitate mare, relaționată cu natura și severitatea insuficienței de organ existente (uneori insuficiență multiorganică) și de caracteristicile individuale ale pacientului. La pacienții cu insuficiență multiorganică, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 21,5 ( $\pm$ 3,3) ore, volumul (aparent) de distribuție la echilibru este de 1,5 ( $\pm$  0,8) l/kg și clearance-ul plasmatic de 2,1 ( $\pm$  0,8) ml/min/kg. Vezi, de asemenea, pct.4.2.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

În studii non-clinice au fost observate efecte clinic nesemnificative doar la expuneri considerate suficient de mari față de maximul expunerii umane.

Nu există practic niciun model la animale de laborator care să reproducă situațiile clinice deosebit de complexe din secția de terapie intensivă. Ca urmare, datele de siguranță pentru rocuronium bromide utilizat pentru a facilita ventilația mecanică în terapia intensivă se bazează, în principal, pe rezultatele studiilor clinice.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Acetat de sodiu trihidrat

Clorură de sodiu  
Acid acetic glacial (pentru ajustarea pH-ului)  
Apă pentru preparate injectabile

## **6.2 Incompatibilități**

Au fost evidențiate incompatibilități fizice la adăugarea bromurii de rocuroniu în soluții conținând următoarele medicamente: amfotericină B, amoxicilină, azatioprină, cefazolină, cloxacilină, dexametazonă, diazepam, enoximonă, eritromicină, famotidină, furosemid, succinat sodic de hidrocortizon, insulină, intralipid, metohexital, metilprednisolon, succinat sodic de prednisolon, tiopental, trimetoprim și vancomicină.

Bromura de rocuroniu nu trebuie amestecată cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

Dacă bromura de rocuroniu este administrată prin intermediul aceleiași linii de perfuzie utilizate și pentru alte medicamente, este important ca această linie de perfuzie să fie spălată adecvat (de exemplu, cu soluție de NaCl 0,9%) între administrarea bromurii de rocuroniu și cea a altor medicamente, pentru care incompatibilitatea cu bromură de rocuroniu a fost demonstrată sau pentru care compatibilitatea cu bromură de rocuroniu nu a fost stabilită.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

Înainte de deschiderea flaconului: 2 ani.

După deschiderea flaconului: Utilizați imediat și aruncați orice conținut neutilizat.

După diluție: produsul diluat (vezi pct. 6.6 pentru posibile lichide de perfuzie) trebuie utilizat imediat și orice conținut neutilizat trebuie aruncat.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

Flacoanele nedeschise pot fi păstrate timp de 12 săptămâni la temperaturi de până la 30°C. Odată scos din frigider, termenul de valabilitate este de 12 săptămâni. Nu se recomandă reintroducerea în frigider. Perioada de depozitare nu trebuie să depășească perioada de valabilitate.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon cu 5 ml de soluție, din sticlă incoloră tip I, închis cu dop de cauciuc bromobutlic de culoare gri și capsă din aluminiu cu disc de plastic de culoare albastră. Cutie de carton cu 2 suporturi de protecție din folie PVC acoperite cu folie PET/PE fiecare cu câte 5 flacoane din sticlă fiecare și un prospect.

Flacon cu 10 ml de soluție, din sticlă incoloră tip I, închis cu dop de cauciuc bromobutlic de culoare gri și capsă din aluminiu cu disc de plastic de culoare roșie. Cutie de carton cu 2 suporturi de protecție din folie PVC acoperite cu folie PET/PE fiecare cu câte 5 flacoane din sticlă fiecare și un prospect.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Bromura de rocuroniu s-a dovedit a fi compatibilă cu următoarele soluții perfuzabile:  
Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9%  
Soluție perfuzabilă de glucoză 5 %

Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9 % și soluție perfuzabilă de glucoză 5 %  
Apă pentru preparate injectabile  
Soluție Ringer lactat.

Doar pentru o singură utilizare. Soluțiile neutilizate trebuie aruncate.  
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Rompharm Company S.R.L.  
Str. Eroilor, nr. 1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov  
România

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15438/2024/01-02

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Aprilie 2024

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2024