

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	BROMURO DE ROCURONIO
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución inyectable.
<b>Fortaleza:</b>	10 mg/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por 10 viales de vidrio incoloro con 5 mL cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	LIBRA CHILE S.A., Santiago de Chile, Chile.
<b>Fabricante, país:</b>	SANOVEL İLAÇ SAN. VE TIC. A.S., Istanbul, Turquía. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	045-21D1
<b>Fecha de Inscripción:</b>	23 de diciembre de 2021.
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Bromuro de rocuronio	10,0 mg
Acetato de sodio	
Cloruro de sodio	
Agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses.
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar.

### Indicaciones terapéuticas:

El bromuro de rocuronio inyectable está indicado para pacientes hospitalizados y ambulatorios como coadyuvante de la anestesia general para facilitar la intubación traqueal de secuencia rápida y de rutina, y para proporcionar relajación del músculo esquelético durante la cirugía o la ventilación mecánica

### Contraindicaciones:

El bromuro de rocuronio está contraindicado en pacientes que se sabe presentan hipersensibilidad (por ejemplo, anafilaxia) al bromuro de rocuronio u otros bloqueadores neuromusculares.

### Precauciones:

Ver Advertencias.

## **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

### Administración y supervisión apropiadas

El bromuro de rocuronio debe administrarse en dosis cuidadosamente ajustadas por o bajo la supervisión de profesionales de la salud expertos que estén familiarizados con las acciones del medicamento y las posibles complicaciones resultantes de su uso. No se debe administrar el medicamento a menos que se cuente con equipos adecuados para intubación, ventilación mecánica, oxigenoterapia, y con un antagonista de manera inmediata. Se recomienda que los profesionales de la salud que administran bloqueadores neuromusculares como el bromuro de rocuronio empleen un estimulador de nervio periférico para controlar el efecto del medicamento, la necesidad de administrar dosis adicionales, evaluar la recuperación espontánea o el antagonismo, y para disminuir las complicaciones causadas por sobredosis en caso de administración de dosis adicionales.

### Anafilaxia

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas graves a bloqueadores neuromusculares, incluido el bromuro de rocuronio. Algunas de estas reacciones (incluidos los casos de reacción al bromuro de rocuronio) han sido potencialmente mortales y mortales. Debido a la gravedad potencial de estas reacciones, se deben tomar las precauciones necesarias, como la disponibilidad inmediata de un tratamiento de emergencia adecuado. También se debe tomar precauciones en el tratamiento de aquellos pacientes que han presentado previamente reacciones anafilácticas a otros bloqueadores neuromusculares, ya que se han informado casos de reactividad cruzada entre bloqueadores neuromusculares, tanto despolarizantes como no despolarizantes.

### Riesgo de muerte por errores de medicación

La administración de bromuro de rocuronio produce parálisis, lo que puede provocar un paro respiratorio y la muerte. Las posibilidades de que esto ocurra son mayores en pacientes a los que no está destinado el medicamento. Se debe confirmar que se ha seleccionado el producto correcto y evitar confusiones con otras soluciones inyectables que están presentes en unidades de cuidados críticos y otros entornos clínicos. En caso de que otro proveedor de atención médica esté administrando el producto, asegúrese de que la dosis prevista esté claramente detallada en la etiqueta y sea comunicada.

### Necesidad de anestesiar adecuadamente

El bromuro de rocuronio no tiene ningún efecto conocido sobre la conciencia, el umbral del dolor o la elucubración. Por lo tanto, su administración debe ir acompañada de anestesia o sedación adecuada.

### Parálisis residual

Para prevenir las complicaciones resultantes de la parálisis residual, se recomienda extubar solo después de que el paciente se haya recuperado suficientemente del bloqueo neuromuscular. Los pacientes geriátricos (65 años o más) pueden presentar un mayor riesgo de bloqueo neuromuscular residual. También se deben considerar otros factores que podrían causar parálisis residual luego de la extubación en la fase postoperatoria (como las interacciones con otros medicamentos o la condición del paciente). En caso de no utilizarse en el marco de práctica clínica estándar, se debe considerar el uso de un agente de reversión, especialmente en esos casos en los que es más probable la parálisis residual.

### Uso a largo plazo en una unidad de cuidados intensivos

No se ha estudiado el uso de bromuro de rocuronio a largo plazo en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Al igual que con otros medicamentos bloqueadores neuromusculares no despolarizantes, se puede desarrollar una aparente tolerancia al bromuro de rocuronio durante la administración crónica en la UCI. Si bien se desconoce el mecanismo para el

desarrollo de esta resistencia, la estimulación de la expresión del receptor puede ser un factor contribuyente.

Se recomienda encarecidamente que la transmisión neuromuscular se monitoree continuamente durante la administración y la recuperación con la ayuda de un estimulador de nervios. No se deben administrar dosis adicionales de bromuro de rocuronio o cualquier otro bloqueador neuromuscular hasta que haya una respuesta definida (una contracción del tren de cuatro) a la estimulación nerviosa. Es posible que se observe parálisis prolongada y/o debilidad del músculo esquelético durante los intentos iniciales de desconectar del ventilador a pacientes que han recibido de forma crónica bloqueadores neuromusculares en la UCI.

Ha habido informes de miopatía después de la administración a largo plazo de otros bloqueadores neuromusculares no despolarizantes en la UCI, como monoterapia o en combinación con un tratamiento con corticosteroides. Por lo tanto, para los pacientes que estén recibiendo tanto bloqueadores neuromusculares como corticosteroides, el período de uso del bloqueador neuromuscular debe limitarse tanto como sea posible y utilizarse únicamente en un contexto donde, según el criterio del médico que prescribe, las ventajas específicas del medicamento superan el riesgo.

#### Hipertermia maligna (HM)

No se ha estudiado el uso de bromuro de rocuronio en pacientes susceptibles a HM. Debido a que el bromuro de rocuronio siempre se utiliza con otros agentes, y la aparición de hipertermia maligna durante la anestesia es posible incluso sin la presencia de agentes desencadenantes conocidos, los profesionales de la salud deben estar familiarizados con los signos tempranos, el diagnóstico de confirmación y el tratamiento de la hipertermia maligna antes del inicio de la cualquier anestésico. En un estudio con animales en cerdos susceptibles a la HM, la administración de la inyección de bromuro de rocuronio no pareció desencadenar hipertermia maligna.

#### Tiempo de circulación prolongado

Las condiciones relacionadas con un aumento del tiempo de circulación prolongada, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares o edad avanzada, pueden estar asociadas a un retraso en el tiempo de inicio de la acción.

#### Prolongación del intervalo QT

El análisis general de los datos del electrocardiograma en pacientes pediátricos indica que el uso concomitante de bromuro de rocuronio con agentes anestésicos generales puede prolongar el intervalo QTc.

#### Condiciones / Medicamentos que generan potenciación o resistencia a la potenciación del bloqueo neuromuscular

Se ha descubierto que los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes exhiben efectos bloqueadores neuromusculares profundos en pacientes caquéticos o debilitados, con enfermedades neuromusculares y con carcinomatosis. Se ha demostrado que ciertos anestésicos por inhalación, particularmente enflurano e isoflurano, antibióticos, sales magnésicas, litio, anestésicos locales, procainamida y quinidina aumentan la duración del bloqueo neuromuscular y disminuyen los requisitos de perfusión de los bloqueadores neuromusculares. En estos u otros pacientes en los que se puede anticipar la potenciación del bloqueo neuromuscular o la dificultad con la reversión, se debe considerar una disminución de la dosis inicial recomendada de bromuro de rocuronio.

#### Resistencia

La resistencia a los agentes no despolarizantes, congruente con la regulación al alza de los receptores de acetilcolina del músculo esquelético, se asocia a quemaduras, atrofia por desuso, denervación y traumatismo muscular directo. La regulación positiva del receptor

también puede contribuir a la resistencia a los relajantes musculares no despolarizantes que a veces se desarrolla en pacientes con parálisis cerebral, pacientes que reciben anticonvulsivos como carbamazepina o fenitoína de forma crónica, o con exposición crónica a agentes no despolarizantes. Cuando se administra bromuro de rocuronio a estos pacientes, pueden producirse bloqueos neuromusculares de menor duración y las velocidades de perfusión pueden ser mayores debido al desarrollo de resistencia a los relajantes musculares no despolarizantes.

#### Potenciación o resistencia

Los trastornos graves electrolíticos y del equilibrio ácido-base pueden potenciar o generar resistencia frente a la acción de bloqueo neuromuscular del bromuro de rocuronio. No hay datos disponibles en estos pacientes y no se pueden hacer recomendaciones posológicas. El bloqueo neuromuscular inducido por el bromuro de rocuronio fue modificado por alcalosis y acidosis en cerdos experimentales. Tanto la acidosis respiratoria como la metabólica prolongaron el tiempo de recuperación. La potencia del bromuro de rocuronio aumentó significativamente en la acidosis y alcalosis metabólicas, pero se redujo en la alcalosis respiratoria. Además, la experiencia con otros medicamentos ha sugerido que desequilibrios electrolíticos agudos (por ejemplo, la diarrea) o crónicos (por ejemplo, la insuficiencia adrenocortical) pueden alterar el bloqueo neuromuscular. Dado que los desequilibrios electrolíticos y ácido-base generalmente se mezclan, se puede producir una mejora o una inhibición.

#### Incompatibilidad con soluciones alcalinas

El bromuro de rocuronio, que tiene un pH ácido, no debe mezclarse con soluciones alcalinas (por ejemplo, barbitúricos) en la misma jeringa ni administrarse simultáneamente durante la perfusión intravenosa a través de la misma aguja.

#### Aumento de la resistencia vascular pulmonar

El bromuro de rocuronio puede asociarse a un aumento de la resistencia vascular pulmonar, por lo que hay que tener precaución en pacientes con hipertensión pulmonar o enfermedad cardíaca valvular.

#### Uso en pacientes con miastenia

En pacientes con miastenia grave o síndrome miasténico (Eaton-Lambert), pequeñas dosis de bloqueadores neuromusculares no despolarizantes pueden tener efectos significativos. En dichos pacientes, un estimulador de nervios periféricos y el uso de una pequeña dosis de prueba pueden ser valiosos para monitorear la respuesta a la administración de relajantes musculares.

#### Extravasación

En caso de extravasación, la misma puede estar asociada con signos o síntomas de irritación local. La inyección o perfusión debe interrumpirse inmediatamente y reiniciarse en otra vena.

#### **Efectos indeseables:**

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas más comunes (2 %) son hipertensión e hipotensión transitorias. Las siguientes reacciones adversas se describen, o se desarrollan con mayor detalle, en otras secciones:

Anafilaxia

Parálisis residual

Miopatía

Aumento de la resistencia vascular pulmonar

#### **Posología y modo de administración:**

## Información importante sobre posología y administración

El bromuro de rocuronio inyectable debe administrarse solamente por vía intravenosa. Debe ser administrado sólo por profesionales de la salud o individuos adecuadamente capacitados y supervisados por profesionales de la salud familiarizados con el uso, las acciones, las características y las complicaciones de los bloqueadores neuromusculares. Se debe individualizar la dosis para cada paciente y utilizar un estimulador de nervio periférico para determinar el nivel de respuesta al medicamento y la necesidad de administrar dosis adicionales, evaluar la recuperación espontánea o el antagonismo, y para disminuir las complicaciones causadas por sobredosis en caso de administración de dosis adicionales.

La información de posología que sigue se determina a partir de estudios basados en unidades del medicamento por unidad de peso corporal. Tiene como objetivo servir como una guía inicial para que los profesionales de la salud familiarizados con otros bloqueadores neuromusculares adquieran experiencia con el bromuro de rocuronio.

En pacientes en los que se prevé una potenciación o resistencia al bloqueo neuromuscular, se debe considerar un ajuste de la dosis.

### Riesgo de muerte por errores de medicación

La administración accidental de bloqueadores neuromusculares puede ser mortal. El bromuro de rocuronio inyectable debe almacenarse con la tapa y el casquillo intactos y de manera que se minimice la posibilidad de seleccionar el producto incorrecto.

### Dosis para intubación traqueal

La dosis inicial recomendada de bromuro de rocuronio, independientemente de la técnica anestésica, es de 0,6 mg/kg. El grado de bloqueo neuromuscular suficiente para intubación (bloqueo del 80 % o más) se logra en una mediana de tiempo (intervalo) de 1 (0,4 a 6) minuto(s) y la mayoría de los pacientes completan la intubación en 2 minutos. En la mayoría de los pacientes, el bloqueo máximo se logra en menos de 3 minutos. Se puede esperar que esta dosis proporcione 31 (15 a 85) minutos de relajación clínica bajo anestesia con opioides/óxido nitroso/oxígeno. Bajo anestesia con halotano, isoflurano y enflurano, debe esperarse cierta extensión del período de relajación clínica.

Puede administrarse una dosis menor de bromuro de rocuronio (0,45 mg/kg). En este caso, el grado de bloqueo neuromuscular suficiente para intubación (bloqueo del 80 % o más) se logra en una mediana de tiempo (intervalo) de 1,3 (0,8 a 6,2) minuto(s) y la mayoría de los pacientes completan la intubación en 2 minutos. En la mayoría de los pacientes, el bloqueo máximo se logra en menos de 4 minutos. Se puede esperar que esta dosis proporcione 22 (12 a 31) minutos de relajación clínica bajo anestesia con opioides/óxido nitroso/oxígeno. Los pacientes que reciben esta dosis baja de 0,45 mg/kg y logran un bloqueo inferior a 90 % (aproximadamente el 16 % de estos pacientes) pueden presentar un tiempo más corto para alcanzar la recuperación del 25 %, de 12 a 15 minutos.

Se puede administrar una gran dosis en bolo de 0,9 o 1,2 mg/kg bajo anestesia con opioide/óxido nitroso/oxígeno sin observar efectos adversos para el sistema cardiovascular.

### Intubación de secuencia rápida

En pacientes debidamente premedicados y adecuadamente anestesiados, el bromuro de rocuronio en dosis de 0,6 a 1,2 mg/kg proporcionará condiciones de intubación excelentes o buenas en la mayoría de los pacientes en menos de 2 minutos.

### Dosis de mantenimiento

Las dosis de mantenimiento de bromuro de rocuronio de 0,1, 0,15 y 0,2 mg/kg, administradas cuando la transmisión neuromuscular alcanza una recuperación de control T1 del 25 % (cuando aparecen 3 respuestas a la estimulación en tren de cuatro), proporcionan un tiempo (intervalo) medio de 12 (2 a 31), 17 (6 a 50) y 24 (7 a 69) minutos de duración clínica bajo anestesia con opioides/óxido nitroso/oxígeno. En todos los casos, la dosificación

debe basarse en la duración clínica posterior a la dosis inicial o previa a la dosis de mantenimiento y no debe administrarse hasta que la recuperación de la función neuromuscular sea evidente. Se ha observado una acumulación de efecto clínicamente insignificante con dosis de mantenimiento repetitivas.

#### Uso para perfusión continua

Se debe iniciar la perfusión de bromuro de rocuronio a una velocidad inicial de 10 a 12 mcg/kg/ min solo después de observarse evidencia temprana de recuperación espontánea a partir de una dosis de intubación. Debido a la rápida redistribución (Ver 12.3 Farmacología clínica) y la rápida recuperación espontánea asociada, el inicio de la perfusión luego de un retorno sustancial de la función neuromuscular (que alcance más del 10 % de recuperación T1), puede requerir la administración de dosis de bolo adicionales para mantener un bloqueo adecuado para cirugía.

Luego de alcanzado el nivel deseado de bloqueo neuromuscular, la perfusión de bromuro de rocuronio debe individualizarse para cada paciente. La velocidad de administración debe ajustarse de acuerdo con la respuesta de contracción del paciente que debe ser monitoreada a través del uso de un estimulador de nervio periférico. En los ensayos clínicos, las velocidades de perfusión han oscilado entre 4 y 16 mcg/kg/min.

Los agentes anestésicos inhalatorios, en particular enflurano e isoflurano, pueden potenciar la acción de bloqueo neuromuscular de los relajantes musculares no despolarizantes. En presencia de concentraciones de enflurano o isoflurano en estado estacionario, puede ser necesario reducir la velocidad de perfusión entre un 30 y un 50 %, durante los 45 a 60 minutos posteriores a la administración de la dosis de intubación.

Se puede esperar que la recuperación espontánea y la reversión del bloqueo neuromuscular posterior a la interrupción de la perfusión de bromuro de rocuronio se de a velocidades comparables con las obtenidas a partir de dosis totales similares administradas a través de inyecciones en bolo repetidas.

Las soluciones para perfusión de bromuro de rocuronio se pueden preparar mezclando bromuro de rocuronio con una solución de perfusión adecuada, como glucosa en agua al 5 % o ringer lactato. Estas soluciones para perfusión deben utilizarse dentro de las 24 horas posteriores a la mezcla. Los restos de soluciones para perfusión no utilizadas deben desecharse.

Las velocidades de perfusión de bromuro de rocuronio se pueden individualizar para cada paciente utilizando las siguientes tablas para 3 concentraciones diferentes de solución de bromuro de rocuronio como pautas:

#### **Tabla 1. Velocidades de perfusión con bromuro de rocuronio inyectable (0,5 mg/mL)\***

Peso del paciente (kg)      (lbs)		Velocidad de administración del medicamento (mcg/kg/min)									
		4	5	6	7	8	9	10	12	14	16
		Velocidad de perfusión (mL/hr)									
10	22	4.8	6	7.2	8.4	9.6	10.8	12	14.4	16.8	19.2
15	33	7.2	9	10.8	12.6	14.4	16.2	18	21.6	25.2	28.8
20	44	9.6	12	14.4	16.8	19.2	21.6	24	28.8	33.6	38.4
25	55	12	15	18	21	24	27	30	36	42	48
35	77	16.8	21	25.2	29.4	33.6	37.8	42	50.4	58.8	67.2
50	110	24	30	36	42	48	54	60	72	84	96
60	132	28.8	36	43.2	50.4	57.6	64.8	72	86.4	100.8	115.2
70	154	33.6	42	50.4	58.8	67.2	75.6	84	100.8	117.6	134.4
80	176	38.4	48	57.6	67.2	76.8	86.4	96	115.2	134.4	153.6
90	198	43.2	54	64.8	75.6	86.4	97.2	108	129.6	151.2	172.8
100	220	48	60	72	84	96	108	120	144	168	192

\* 50 mg de bromuro de rocuronio en 100 mL de solución.

**Tabla 2. Velocidades de perfusión con bromuro de rocuronio inyectable (1 mg/mL)\***

Peso del paciente (kg)      (lbs)		Velocidad de administración del medicamento (mcg/kg/min)									
		4	5	6	7	8	9	10	12	14	16
		Velocidad de perfusión (mL/hr)									
10	22	2.4	3	3.6	4.2	4.8	5.4	6	7.2	8.4	9.6
15	33	3.6	4.5	5.4	6.3	7.2	8.1	9	10.8	12.6	14.4
20	44	4.8	6	7.2	8.4	9.6	10.8	12	14.4	16.8	19.2
25	55	6	7.5	9	10.5	12	13.5	15	18	21	24
35	77	8.4	10.5	12.6	14.7	16.8	18.9	21	25.2	29.4	33.6
50	110	12	15	18	21	24	27	30	36	42	48
60	132	14.4	18	21.6	25.2	28.8	32.4	36	43.2	50.4	57.6
70	154	16.8	21	25.2	29.4	33.6	37.8	42	50.4	58.8	67.2
80	176	19.2	24	28.8	33.6	38.4	43.2	48	57.6	67.2	76.8
90	198	21.6	27	32.4	37.8	43.2	48.6	54	64.8	75.6	86.4
100	220	24	30	36	42	48	54	60	72	84	96

\* 100 mg de bromuro de rocuronio en 100 mL de solución.

**Tabla 3: Velocidades de perfusión de bromuro de rocuronio (5 mg/mL) \***

Peso del paciente (kg)            (lbs)		Velocidad de administración del medicamento (mcg/kg/min)									
		4	5	6	7	8	9	10	12	14	16
		Velocidad de perfusión (mL/hr)									
10	22	0.5	0.6	0.7	0.8	1	1.1	1.2	1.4	1.7	1.9
15	33	0.7	0.9	1.1	1.3	1.4	1.6	1.8	2.2	2.5	2.9
20	44	1	1.2	1.4	1.7	1.9	2.2	2.4	2.9	3.4	3.8
25	55	1.2	1.5	1.8	2.1	2.4	2.7	3	3.6	4.2	4.8
35	77	1.7	2.1	2.5	2.9	3.4	3.8	4.2	5	5.9	6.7
50	110	2.4	3	3.6	4.2	4.8	5.4	6	7.2	8.4	9.6
60	132	2.9	3.6	4.3	5	5.8	6.5	7.2	8.6	10.1	11.5
70	154	3.4	4.2	5	5.9	6.7	7.6	8.4	10.1	11.8	13.4
80	176	3.8	4.8	5.8	6.7	7.7	8.6	9.6	11.5	13.4	15.4
90	198	4.3	5.4	6.5	7.6	8.6	9.7	10.8	13	15.1	17.3
100	220	4.8	6	7.2	8.4	9.6	10.8	12	14.4	16.8	19.2

\* 500 mg de bromuro de rocuronio en 100 mL de solución.

#### Posología en poblaciones específicas

##### Pacientes pediátricos

La dosis inicial de bromuro de rocuronio recomendada para intubación es de 0,6 mg/kg. Sin embargo, se puede utilizar una dosis más baja de 0,45 mg/kg según la técnica anestésica y la edad del paciente.

Para inducciones con sevoflurano, la administración de dosis de bromuro de rocuronio de 0,45 mg/kg y de 0,6 mg/kg en general produce condiciones de intubación excelentes a buenas en 75 segundos. Cuando se usa halotano, la administración de una dosis de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio genera condiciones de intubación excelentes a buenas en 60 segundos.

El tiempo más corto hasta el bloqueo máximo para dosis de intubación se dio en bebés (28 días hasta 3 meses) y el más largo en recién nacidos (desde el nacimiento hasta menores de 28 días). La duración de la relajación clínica luego de la administración de una dosis de intubación es más corta en niños (más de 2 años hasta 11 años) y más larga en bebés.

En los casos en los que se utiliza sevoflurano para la inducción e isoflurano/óxido nítrico para el mantenimiento de la anestesia general, la dosis de mantenimiento de bromuro de rocuronio se puede administrar como dosis en bolo de 0,15 mg/kg en el momento de reaparición de T3 en todos los grupos de edad pediátrica. La dosis de mantenimiento también se puede administrar cuando reaparece T2 a una velocidad de 7 a 10 mcg/kg/min, con la dosis más baja requerida para los recién nacidos (desde el nacimiento hasta menos de 28 días) y la dosis más alta requerida para los niños (más de 2 años hasta 11 años).

Cuando se usa halotano como anestesia general en pacientes que van desde los 3 meses hasta la adolescencia se puede administrar dosis de mantenimiento de bromuro de rocuronio de 0,075 a 0,125 mg/kg al alcanzar el 0,25 % de T1 para proporcionar una relajación clínica durante 7 a 10 minutos. Alternativamente, también se puede administrar una perfusión continua de bromuro de rocuronio iniciada a una velocidad de

12 mcg/kg/min al alcanzar el 10 % de recuperación T1 (una respuesta a la estimulación en tren de cuatro) para mantener el bloqueo neuromuscular en pacientes pediátricos.

En otra parte de la etiqueta se presenta información adicional para la administración en pacientes pediátricos de todos los grupos de edad.

La perfusión de bromuro de rocuronio debe individualizarse para cada paciente. La velocidad de administración debe ajustarse de acuerdo con la respuesta de cada paciente a la estimulación, que debe ser monitoreada a través del uso de un estimulador de nervio periférico. Se puede esperar que la recuperación espontánea y la reversión del bloqueo neuromuscular posterior a la interrupción de la perfusión de bromuro de rocuronio se dé a velocidades comparables con las obtenidas a partir de exposición total similar a dosis en bolo únicas.

No se recomienda el uso de bromuro de rocuronio para la intubación de secuencia rápida en pacientes pediátricos.

#### Pacientes geriátricos

Los pacientes geriátricos (65 años o más) exhibieron una mediana de duración (intervalo) clínica levemente prolongada de 46 (22 a 73), 62 (49 a 75) y 94 (64 a 138) minutos bajo anestesia con opioide/óxido nitroso/oxígeno después de la administración de dosis de 0,6, 0,9 y 1,2 mg/kg, respectivamente. No se observaron diferencias en la duración del bloqueo neuromuscular luego de la administración de dosis de mantenimiento de bromuro de rocuronio entre estos sujetos y sujetos más jóvenes, pero no se puede descartar la posibilidad de una mayor sensibilidad de algunos pacientes de edad avanzada.

#### Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se observaron diferencias en los pacientes con función hepática y renal normal en cuanto al tiempo de inicio de la acción a dosis de bromuro de rocuronio de 0,6 mg/kg. En comparación con pacientes con función renal y hepática normal, la duración clínica media es similar en pacientes con enfermedades renales en etapa terminal sometidos a trasplantes renales, y es aproximadamente 1,5 veces más prolongada en pacientes con enfermedad hepática. Los pacientes con insuficiencia renal pueden presentar mayores variaciones en la duración de la acción (Ver 8.6 y 8.7 *Uso en poblaciones específicas* y 12.3 *Farmacología clínica*).

#### Pacientes con obesidad

En pacientes con obesidad, la dosis inicial de bromuro de rocuronio de 0,6 mg/kg debe basarse en el peso corporal real del paciente (Ver 14.1 *Estudios clínicos*).

Un análisis de todos los estudios clínicos controlados de EE. UU. indica que la farmacodinamia del bromuro de rocuronio no difiere entre pacientes con obesidad y sin obesidad siempre que se administre en función del peso real del paciente.

#### Pacientes con actividad reducida de la colinesterasa plasmática

El metabolismo del rocuronio no depende de la colinesterasa plasmática, por lo que no es necesario ajustar la dosis en pacientes con actividad reducida de la colinesterasa plasmática.

#### Pacientes con tiempo de circulación prolongado

Debido a que las dosis más altas de bromuro de rocuronio producen una acción de mayor duración, no debe aumentarse la dosis inicial en estos pacientes para reducir el tiempo de inicio de la acción. Por el contrario, en la medida de lo posible, en estas situaciones se debe dejar más tiempo para que el medicamento alcance el inicio de la acción (Ver 5.8 *Advertencias y precauciones*).

Pacientes en tratamiento con medicamentos o que presentan afecciones que potencian el bloqueo neuromuscular

La acción de bloqueo neuromuscular del bromuro de rocuronio se potencia con la administración de anestesia con isoflurano y enflurano. La potenciación es mínima cuando se administra la dosis recomendada de bromuro de rocuronio antes de la administración de estos potentes agentes de inhalación. La mediana de duración clínica de una dosis de 0,57 a 0,85 mg/kg fue de 34, 38 y 42 minutos bajo anestesia de mantenimiento con opioides/óxido nitroso/oxígeno, enflurano e isoflurano, respectivamente. Durante 1 a 2 horas de perfusión, la velocidad de perfusión del bromuro de rocuronio necesaria para mantener un bloqueo del 95 % se redujo hasta en un 40 % bajo anestesia con enflurano e isoflurano.

Preparación para la administración de bromuro de rocuronio inyectable

Compatibilidad con fluidos de perfusión

El bromuro de rocuronio inyectable es compatible en solución con:

Solución de cloruro de sodio al 0,9%

Agua esteril para inyección

Solución de glucosa al 5 %

Solución de Ringer lactato

Solución glucosalina al 5 %

El bromuro de rocuronio inyectable es estable en las soluciones anteriores a concentraciones de hasta 5 mg/mL durante 24 horas si se almacena a temperatura ambiente en bolsas de plástico, botellas de vidrio y jeringas de plástico.

Incompatibilidad en la mezcla con otros medicamentos

La mezcla de bromuro de rocuronio inyectable es incompatible con los siguientes medicamentos:

anfotericina      succinato sódico de hidrocortisona

amoxicilina      insulina

azatioprina      Intralipid

cefazolina      ketorolaco

cloxacilina      lorazepam

dexametasona      metohexital

diazepam      metilprednisolona

eritromicina      tiopental

famotidina      trimetoprima

furosemida      vancomicina

En caso de que se administre bromuro de rocuronio a través de la misma línea de perfusión que también se utiliza para alguno de los medicamentos para los cuales se ha demostrado que existe una incompatibilidad con el bromuro de rocuronio o para los que

no se ha establecido su compatibilidad con el mismo, es de suma importancia que esta línea de perfusión se enjuague adecuadamente entre la administración de bromuro de rocuronio y cualquiera de los medicamentos.

Las soluciones para perfusión deben administrarse dentro de las 24 horas posteriores a la mezcla. Los restos de soluciones para perfusión no utilizados deben desecharse.

El bromuro de rocuronio inyectable no debe mezclarse con soluciones alcalinas.

#### Inspección Visual

Se debe inspeccionar visualmente los medicamentos parenterales para detectar la presencia de partículas de materia y evaluar la claridad de la solución antes de la administración, siempre que la solución y el contenedor lo permitan. No debe utilizarse el medicamento en caso de observarse partículas.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

##### Antibióticos

Los medicamentos que pueden potenciar la acción de bloqueo neuromuscular de agentes no despolarizantes como el bromuro de rocuronio incluyen ciertos antibióticos (por ejemplo, aminoglucósidos; vancomicina; tetraciclinas; bacitracina; polimixinas; colistina; y colistimetato de sodio). Si estos antibióticos se utilizan junto con bromuro de rocuronio, puede producirse una prolongación del bloqueo neuromuscular.

##### Anticonvulsivos

En 2 de 4 pacientes que recibieron tratamiento anticonvulsivo crónico, se observó una resistencia aparente a los efectos del bromuro de rocuronio en forma de una magnitud disminuida del bloqueo neuromuscular o una duración clínica más corta. Al igual que con otros bloqueadores neuromusculares no despolarizantes, si se administra bromuro de rocuronio a pacientes que reciben de forma crónica anticonvulsivos como carbamazepina o fenitoína, se pueden producir duraciones más breves del bloqueo neuromuscular y las velocidades de perfusión pueden ser mayores debido al desarrollo de resistencia a relajantes musculares no despolarizantes. Si bien el mecanismo para el desarrollo de esta resistencia se desconoce, la regulación positiva del receptor puede ser un factor contribuyente.

##### Anestésicos por inhalación

Se ha demostrado que el uso de anestésicos por inhalación mejora la actividad de otros bloqueadores neuromusculares (enflurano > isoflurano > halotano). El isoflurano y el enflurano también pueden prolongar la duración de la acción de las dosis iniciales y de mantenimiento de bromuro de rocuronio y disminuir el requerimiento promedio de perfusión de bromuro de rocuronio en un 40 % en comparación con la anestesia con opioides/óxido nitroso/oxígeno. No se ha demostrado una interacción definida entre el bromuro de rocuronio y el halotano. En un estudio, el uso de enflurano en 10 pacientes arrojó un aumento del 20 % en la duración clínica media de la dosis inicial de intubación y un aumento del 37 % en la duración de las dosis de mantenimiento posteriores, en comparación con 10 pacientes tratados con opioides, óxido nitroso o anestesia con oxígeno en el mismo estudio. Los ensayos clínicos arrojaron que la duración clínica de las dosis iniciales de bromuro de rocuronio de 0,57 a 0,85 mg/kg bajo anestesia con enflurano o isoflurano aumentó en un 11 % y un 23 %, respectivamente. La duración de las dosis de mantenimiento se vio afectada en mayor medida, aumentando entre un 30 % y un 50 % con anestesia con enflurano o isoflurano. La potenciación por estos agentes también se observa con respecto a las velocidades de perfusión de bromuro de rocuronio necesarias para mantener aproximadamente el 95 % del bloqueo neuromuscular. Bajo anestesia con isoflurano y enflurano, las velocidades de perfusión disminuyen aproximadamente un 40 % en

comparación con la anestesia con opioides/óxido nitroso/oxígeno. El tiempo medio de recuperación espontánea (del 25 % al 75 % del control T1) no se ve afectado por el halotano, pero se prolonga con el enflurano (un 15 % más) y el isoflurano (un 62 % más). La recuperación inducida por la reversión del bloqueo neuromuscular con bromuro de rocuronio se ve mínimamente afectada por la técnica anestésica.

#### Carbonato de litio

Se ha demostrado que el litio aumenta la duración del bloqueo neuromuscular y reduce los requisitos de perfusión de bloqueadores neuromusculares.

#### Anestésicos locales

Se ha demostrado que los anestésicos locales aumentan la duración del bloqueo neuromuscular y disminuyen los requisitos de perfusión de bloqueadores neuromusculares.

#### Magnesio

Las sales de magnesio administradas para el tratamiento de la toxemia del embarazo pueden potenciar el bloqueo neuromuscular

#### Relajantes musculares no despolarizantes

No existen estudios controlados que documenten el uso de bromuro de rocuronio antes o después de otros relajantes musculares no despolarizantes. Se han observado interacciones cuando se han administrado otros relajantes musculares no despolarizantes sucesivamente.

#### Procainamida

Se ha demostrado que la procainamida aumenta la duración del bloqueo neuromuscular y disminuye los requisitos de perfusión de bloqueadores neuromusculares.

#### Propofol

El uso de propofol para la inducción y el mantenimiento de la anestesia no altera la duración clínica o las características de recuperación posteriores a las dosis recomendadas de bromuro de rocuronio.

#### Quinidina

La inyección de quinidina durante la recuperación del uso de relajantes musculares se asocia con la parálisis. También se debe considerar esta posibilidad para el bromuro de rocuronio.

#### Succinilcolina

No se ha estudiado el uso de bromuro de rocuronio antes de la succinilcolina para atenuar algunos de los efectos secundarios de la misma. Si se administra bromuro de rocuronio después de la succinilcolina, no se debe hacerlo hasta que se haya observado la recuperación de la succinilcolina. La duración mediana de la acción del bromuro de rocuronio 0,6 mg/kg administrado después de una dosis de 1 mg/kg de succinilcolina cuando se regresó al 75 % del control T1 fue de 36 minutos (rango: 14 a 57, n=12) frente a 28 minutos (rango: 17 a 51, n=12) sin succinilcolina.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Se han realizado estudios de toxicidad del desarrollo con bromuro de rocuronio en ratas y conejas preñadas, conscientes y no ventiladas. La inhibición de la función neuromuscular fue el criterio de valoración para la selección de dosis altas. La dosis máxima tolerada actuó como dosis alta y se administró por vía intravenosa 3 veces al día a ratas (0,3 mg/kg, de 15 % a 30 % de la dosis de intubación humana de 0,6 a 1,2 mg/kg basada en la unidad de superficie corporal de mg/m<sup>2</sup>) desde el día 6 al 17 y a conejos (0,02 mg/kg, dosis humana al 25 %) desde el día 6 al 18 de gestación. El tratamiento con dosis altas provocó síntomas agudos de disfunción respiratoria debido a la actividad farmacológica del medicamento. No

se observó teratogenicidad en estas especies animales. La incidencia de muerte embrionaria tardía aumentó con la dosis alta en ratas, probablemente debido a la deficiencia de oxígeno. Por lo tanto, este hallazgo probablemente no tenga relevancia para los seres humanos porque la ventilación mecánica inmediata del paciente intubado evitará eficazmente la hipoxia embriofetal. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. El bromuro de rocuronio debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Trabajo de parto y parto

Se ha estudiado el uso de bromuro de rocuronio en la cesárea en un número limitado de pacientes. No se recomienda el bromuro de rocuronio para la inducción de secuencia rápida en pacientes con cesárea.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

### **Sobredosis:**

La sobredosis con bloqueadores neuromusculares puede resultar en un bloqueo neuromuscular más allá del tiempo necesario para la cirugía y la anestesia. El tratamiento principal es el mantenimiento de una vía aérea permeable, ventilación controlada y sedación adecuada hasta que se asegure la recuperación de la función neuromuscular normal. Una vez que se observa evidencia de recuperación del bloqueo neuromuscular, se puede facilitar la recuperación adicional mediante la administración de un anticolinesterásico junto con un anticolinérgico apropiado.

Reversión del bloqueo neuromuscular

Los anticolinesterásicos no deben administrarse antes de que se demuestre cierta recuperación espontánea del bloqueo neuromuscular. Se recomienda el uso de un estimulador de nervios para documentar la recuperación.

Los pacientes deben ser evaluados en busca de evidencia clínica válida de recuperación neuromuscular, por ejemplo, elevación de la cabeza en cinco segundos, fonación adecuada, ventilación y permeabilidad de las vías respiratorias superiores. La ventilación debe ser asistida mientras los pacientes muestren cualquier signo de debilidad muscular.

La recuperación puede retrasarse en presencia de debilitamiento, carcinomatosis y el uso concomitante de ciertos medicamentos que aumentan el bloqueo neuromuscular o causan depresión respiratoria por separado. En tales circunstancias, el tratamiento es el mismo que el del bloqueo neuromuscular prolongado.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: M03AC09

Grupo farmacoterapéutico: Relajantes musculares, Agentes relajantes musculares de acción periférica, Otros compuestos de amonio cuaternario.

La ED95 (dosis requerida para producir una supresión del 95 % de la primera respuesta mecanomiográfica [T1] [MMG] del músculo aductor del pulgar [pulgar] al estímulo supra máximo indirecto del tren de cuatro del nervio cubital) durante la anestesia con opioides/óxido nitroso/oxígeno, es de aproximadamente 0,3 mg/kg. La variabilidad de los pacientes en torno a la dosis de ED95 sugiere que el 50 % de los pacientes presentarán una depresión de T1 del 91 % al 97 %. La Tabla presenta las condiciones de intubación en pacientes con intubación iniciada a los 60 a 70 segundos.

**Porcentaje de condiciones de intubación excelentes o buenas y tiempo medio (rango) hasta la finalización de la intubación en pacientes con intubación iniciada a los 60 a 70 segundos.**

Dosis de bromuro de rocuronio (mg/kg) administrada durante 5 segundos	Porcentaje de pacientes con condiciones de intubación excelentes o buenas	Tiempo hasta la compleción de la intubación (min)
<b>Adultos* (18 a 64 años)</b>		
0,45 (n=43)	86 %	1,6 (1,0-7,0)
0,6 (n=51)	96 %	1,6 (1,0-3,2)
<b>Infantes † (3 a 12 meses)</b>		
0,6 (n=18)	100 %	1,0 (1,0-1,5)
<b>Pacientes pediátricos † (1 a 12 años)</b>		
0,6 (n=12)	100 %	1,0 (0,5-2,3)

Excelentes condiciones de intubación = mandíbula relajada, cuerdas vocales separadas e inmóviles, sin movimiento diafragmático. Buenas condiciones de intubación = igual que las excelentes, pero con algo de movimiento diafragmático.

La siguiente tabla detalla el tiempo hasta el inicio de la acción y la duración clínica de la dosis inicial de bromuro de rocuronio inyectable bajo anestesia con opioide/óxido nitroso/oxígeno en adultos y pacientes geriátricos, y bajo anestesia con halotano en pacientes pediátricos.

**Mediana (rango) de tiempo hasta el inicio de la acción y duración clínica después de la dosis inicial (intubación) durante la anestesia con opioides/óxido nitroso/oxígeno (adultos) y anestesia con halotano (pacientes pediátricos)**

Dosis de bromuro de rocuronio (mg/kg) administrada durante 5 segundos	Tiempo hasta $\geq 80$ % del bloqueo (min)	Tiempo hasta el bloqueo máximo (min)	Duración clínica (min)
<b>Adultos (18 a 64 años)</b>			
0,45 (n=50)	1,3 (0,8-6,2)	3,0 (1,3-8,2)	22 (12-31)
0,6 (n=142)	1,0 (0,4-6,0)	1,8 (0,6-13,0)	31 (15-85)
0,9 (n=20)	1,1 (0,3-3,8)	1,4 (0,8-6,2)	58 (27-111)

1,2 (n=18)	0,7 (0,4-1,7)	1,0 (0,6-4,7)	67 (38-160)
<b>Pacientes geriátricos (≥ 65 años)</b>			
0,6 (n=31)	2,3 (1,0-8,3)	3,7 (1,3-11,3)	46 (22-73)
0,9 (n=5)	2,0 (1,0-3,0)	2,5 (1,2-5,0)	62 (49-75)
1,2 (n=7)	1,0 (0,8-3,5)	1,3 (1,2-4,7)	94 (64-138)
<b>Infantes † (3 a 12 meses)</b>			
0,6 (n=17)	-	0,8 (0,3-3,0)	41 (24-68)
0,8 (n=9)	-	0,7 (0,5-0,8)	40 (27-70)
<b>Pacientes pediátricos † (1 a 12 años)</b>			
0,6 (n=27)	0,8 (0,4-2,0)	1,0 (0,5-3,3)	26 (17-39)
0,8 (n=18)	-	0,5 (0,3-1,0)	30 (17-56)

n = número de pacientes que tuvieron tiempo para el bloqueo máximo registrado. Duración clínica = tiempo hasta volver al 25 % del control T1. Los pacientes que recibieron dosis de 0,45 mg/kg y lograron menos del 90 % de bloqueo (16 % de estos pacientes) tardaron aproximadamente entre 12 a 15 minutos para alcanzar un 25 % de recuperación.

La siguiente tabla presenta el tiempo hasta el inicio y la duración clínica de la dosis inicial de la inyección de bromuro de rocuronio bajo anestesia con sevoflurano (inducción) e isoflurano/óxido nítrico (mantenimiento) en pacientes pediátricos.

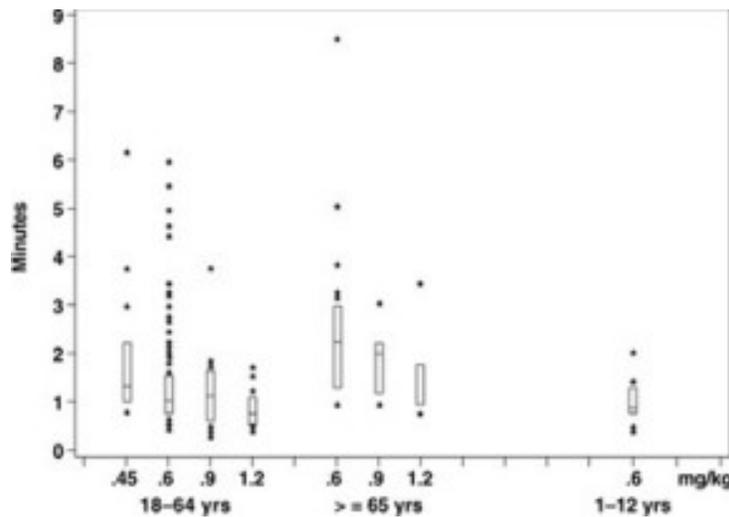
**Mediana (rango) de tiempo hasta el inicio y la duración clínica luego de la dosis inicial (intubación) durante la anestesia con sevoflurano (inducción) e isoflurano/óxido nítrico (mantenimiento) en pacientes pediátricos.**

Dosis de bromuro de rocuronio (mg/kg) administrada durante 5 segs.	Tiempo hasta bloqueo máximo (mins.)	Tiempo hasta la reaparición de T3 (mins.)
<b>Neonatos (&lt; 28 días)</b>		
0,45 (n=5)	1,1 (0,6-2,2)	40,3 (32,5-62,6)
0,6 (n=10)	1,0 (0,2-2,1)	49,7 (16,6-119,0)
1 (n=6)	0,6 (0,3-1,8)	114,4 (92,6-136,3)
<b>Lactantes (28 días a ≤3 meses)</b>		
0,45 (n=9)	0,5 (0,4-1,3)	49,1 (13,5-79,9)
0,6 (n=11)	0,4 (0,2-0,8)	59,8 (32,3-87,8)
1 (n=5)	0,3 (0,2-0,7)	103,3 (90,8-155,4)

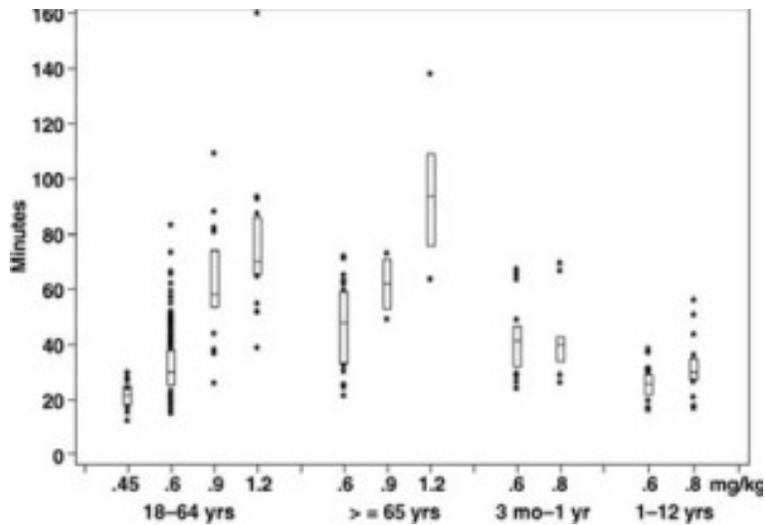
<b>Niños pequeños (&gt; 3 meses a ≤2 años)</b>		
0,45 (n=17)	0,8 (0,3-1,9)	39,2 (16,9-59,4)
0,6 (n=29)	0,6 (0,2-1,6)	44,2 (18,9-68,8)
1 (n=15)	0,5 (0,2-1,5)	72,0 (36,2-128,2)
<b>Niños (&gt; 2 años a ≤ 11 años)</b>		
0,45 (n=14)	0,9 (0,4-1,9)	21,5 (17,5-38,0)
0,6 (n=37)	0,8 (0,3-1,7)	36,7 (20,1-65,9)
1 (n=16)	0,7 (0,4-1,2)	53,1 (31,2-89,9)
<b>Adolescentes (&gt;11 a ≤17 años)</b>		
0,45 (n=18)	1,0 (0,5-1,7)	37,5 (18,3-65,7)
0,6 (n=31)	0,9 (0,2-2,1)	41,4 (16,3-91,2)
1 (n=14)	0,7 (0,5-1,2)	67,1 (25,6-93,8)

n= número de pacientes con el mayor número de observaciones durante el tiempo hasta el bloqueo máximo o la reaparición de T3. El tiempo hasta el bloqueo del 80 % o más y la duración clínica en función de la dosis se presentan en las Figuras 1 y 2.

**Figura 1. Tiempo hasta el bloqueo del 80 % o más frente a la dosis inicial de bromuro de rocuronio por grupo etario (mediana, percentiles 25 y 75 y valores individuales).**

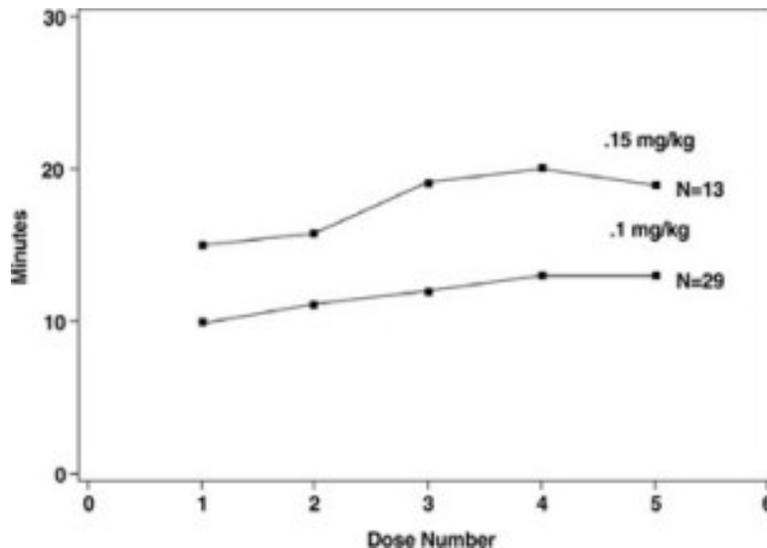


**Figura 2. Duración del efecto clínico frente a la dosis inicial de bromuro de rocuronio por grupo etario (mediana, percentiles 25 y 75 y valores individuales).**



Las duraciones clínicas de las primeras 5 dosis de mantenimiento en pacientes que recibieron 5 o más dosis de mantenimiento, se ven representadas en la Figura 3 (ver 2.4 Posología y vía de administración).

**Figura 3. Duración del efecto clínico frente al número de dosis de mantenimiento debromuro de rocuronio, por dosis.**



Una vez que la recuperación espontánea ha alcanzado el 25 % del control T1, el bloqueo neuromuscular producido por el bromuro de rocuronio se revierte fácilmente con agentes anticolinesterasa, por ejemplo edrofonio o neostigmina.

La mediana de recuperación espontánea del 25 % al 75 % de T1 fue de 13 minutos en pacientes adultos. Cuando se revirtió el bloqueo neuromuscular en 36 adultos con un T1 de 22 % a 27 %, se logró la recuperación del 89 % de T1 (50 a 132) y 69 % de T4/T1 (38 a 92) en 5 minutos. Solo 5 de 320 adultos revertidos recibieron una dosis adicional de agente de reversión. La dosis mediana (rango) de neostigmina fue 0,04 (0,01 a 0,09) mg/kg y la dosis mediana (rango) de edrofonio fue 0,5 (0,3 a 1,0) mg/kg.

En pacientes geriátricos (n=51) revertidos con neostigmina, la mediana de T4/T1 aumentó del 40 % al 88 % en 5 minutos.

En los ensayos clínicos con halotano, los pacientes pediátricos (n=27) que recibieron 0,5 mg/kg de edrofonio tuvieron aumentos en la mediana de T4/T1 del 37 % en la reversión al 93 % después de 2 minutos. Los pacientes pediátricos (n=58) que recibieron 1 mg/kg de edrofonio tuvieron aumentos en la mediana de T4/T1 del 72 % en la reversión al 100 % después de 2 minutos. Los lactantes (n=10) que fueron revertidos con 0,03 mg/kg de neostigmina se recuperaron del 25 % al 75 % de T1 en 4 minutos.

Todos los informes de recuperación clínica de la función neuromuscular fueron satisfactorios. La acción de bloqueo neuromuscular del bromuro de rocuronio puede potenciarse en presencia de anestésicos potentes por inhalación.

#### Hemodinámica

No hubo efectos relacionados con la dosis sobre la incidencia de cambios desde el inicio (30 % o más) en la presión arterial media (PAM) o la frecuencia cardíaca asociados con la administración de bromuro de rocuronio en el rango de dosis de 0,12 a 1,2 mg/kg (4 x DE95) dentro de los 5 minutos posteriores a su administración y antes de la intubación. Se observaron aumentos o disminuciones de la PAM en el 2 % al 5 % de los pacientes geriátricos y otros pacientes adultos, y en aproximadamente el 1 % de los pacientes pediátricos. Los cambios en la frecuencia cardíaca (30 % o más) ocurrieron en 0 % a 2 % de los pacientes geriátricos y otros pacientes adultos. Se produjo taquicardia (30 % o más) en 12 de 127 pacientes pediátricos. La mayoría de los pacientes pediátricos que desarrollaron taquicardia procedían de un único estudio en el que los pacientes fueron anestesiados con halotano y no recibieron atropina para la inducción. En estudios estadounidenses, aproximadamente un tercio de los pacientes adultos bajo anestesia con opioides/óxido nitroso/oxígeno presentaron taquicardia transitoria (aumentos del 30 % o más) al administrarles bromuro de rocuronio luego de una laringoscopia o intubación traqueal. Los estudios en animales han indicado que la proporción de bloqueo vagal neuromuscular después de la administración de bromuro de rocuronio es menor que con vecuronio pero mayor que con pancuronio. La taquicardia observada en algunos pacientes puede ser consecuencia de esta actividad de bloqueo vagal.

#### Liberación de histamina

En estudios de liberación de histamina, se produjeron concentraciones clínicamente significativas de histamina plasmática en 1 de cada 88 pacientes. Los signos clínicos de liberación de histamina (rubor, erupción o broncoespasmo) asociados con la administración de bromuro de rocuronio se evaluaron en ensayos clínicos y se reportaron en 9 de 1137 pacientes (0,8 %).

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

##### Adultos y pacientes geriátricos

En un esfuerzo por maximizar la información recopilada en los estudios farmacocinéticos realizados in vivo, los datos de los estudios se utilizaron para desarrollar estimaciones poblacionales de los parámetros para las subpoblaciones representadas (por ejemplo: pacientes geriátricos, pacientes pediátricos, pacientes con insuficiencia renal y pacientes

con insuficiencia hepática). Estas estimaciones basadas en la población se encuentran en la siguiente sección junto con la medida de variabilidad de la estimación.

Después de la administración intravenosa de bromuro de rocuronio, los niveles plasmáticos de Rocuronio siguen un modelo abierto de tres compartimentos. La vida media de distribución rápida es de 1 a 2 minutos y la vida media de distribución más lenta es de 14 a 18 minutos. El Rocuronio se une aproximadamente en un 30 % a las proteínas plasmáticas humanas. En pacientes geriátricos y otros pacientes quirúrgicos adultos sometidos a opioide/óxido nitroso/oxígeno o anestesia por inhalación, el perfil farmacocinético observado permanece básicamente sin cambios.

**Parámetros farmacocinéticos medios (DE) en adultos (n=22; de 27 a 58 años) y pacientes geriátricos (n=20; 65 años o más) durante la anestesia con opioides/óxido nitroso/oxígeno.**

Parámetros de farmacocinética	Adultos (de 27 a 58 años)	Pacientes geriátricos (≥65 años)
Cl (L/kg/h)	0,25 (0,08)	0,21 (0,06)
Volumen de distribución en estado de equilibrio (L/kg)	0,25 (0,04)	0,22 (0,03)
Excreción de t1/2 β (h)	1,4 (0,4)	1,5 (0,4)

En general, los estudios con sujetos adultos normales no revelaron diferencias en la farmacocinética del Rocuronio debido al género.

Los estudios de distribución, metabolismo y excreción en perros y gatos indican que el Rocuronio se elimina principalmente a través del hígado. El análogo de Rocuronio 17-desacetil rocuronio, un metabolito, se ha observado en raras ocasiones en el plasma o la orina de seres humanos a los que se les administraron dosis únicas de 0,5 a 1 mg/kg con o sin una perfusión posterior (hasta 12 h) de Rocuronio. En los gatos, el 17-desacetil rocuronio tiene aproximadamente una vigésima parte de la potencia de bloqueo neuromuscular del Rocuronio. Los efectos de la insuficiencia renal y la enfermedad hepática sobre la farmacocinética y la farmacodinamia del Rocuronio en humanos son consistentes con estos hallazgos.

En general, los pacientes sometidos a un trasplante de riñón de cadáver presentan una pequeña reducción del aclaramiento (Cl) que se compensa farmacocinéticamente con un aumento correspondiente de volumen, de modo que el efecto neto es una vida media plasmática sin cambios. Los pacientes con cirrosis hepática demostrada presentan un marcado aumento en su volumen de distribución que resulta en una vida media plasmática de aproximadamente el doble de la de los pacientes con función hepática normal. La siguiente tabla muestra los parámetros farmacocinéticos en sujetos con insuficiencia renal o hepática.

**Parámetros farmacocinéticos medios (DE) en adultos con función renal y hepática normal (n=10, de 23 a 65 años), pacientes con trasplante renal (n=10, de 21 a 45 años) y pacientes con insuficiencia hepática (n=9, de 31 a 67 años) durante la anestesia con isoflurano.**

Parámetros de farmacocinética	Función renal y hepática normal	Pacientes con trasplante renal	Pacientes con insuficiencia hepática
Cl (L/kg/h)	0,16 (0,05)*	0,13 (0,04)	0,13 (0,06)
Volumen de distribución en estado de equilibrio (L/kg)	0,26 (0,03)	0,34 (0,11)	0,53 (0,14)
Excreción de t1/2 β (h)	2,4 (0,8)*	2,4 (1,1)	4,3 (2,6)

\*Las diferencias en t1/2 β y el aclaramiento (Cl) calculados entre este estudio y el estudio en adultos jóvenes frente a los pacientes geriátricos (≥65 años) se debe a las diferentes poblaciones de muestra y técnicas anestésicas realizadas.

El resultado neto de estos hallazgos demuestra que los sujetos con insuficiencia renal tienen duraciones clínicas que son similares pero algo más variables que la duración que se esperaría en sujetos con función renal normal. Debido al gran aumento de volumen, los pacientes con insuficiencia hepática pueden mostrar una duración clínica cerca de 1,5 veces mayor que la de los sujetos con función hepática normal. En ambas poblaciones, el profesional de la salud debe individualizar la dosis según las necesidades del paciente.

La redistribución tisular representa la mayor parte de la cantidad inicial de rocuronio administrada (alrededor del 80 %). A medida que los compartimentos de tejido se llenan con la dosis continua (4 a 8 horas), el medicamento se redistribuye en menores cantidades fuera del sitio de acción y, para una dosis de perfusión únicamente, la velocidad para mantener el bloqueo neuromuscular cae a aproximadamente el 20 % de la velocidad de perfusión inicial. El uso de una dosis de carga y una velocidad de perfusión más pequeña reduce la necesidad de ajustar la dosis.

#### Pacientes pediátricos

Bajo anestesia con halotano, la duración clínica de los efectos del bromuro de rocuronio no varió con la edad en pacientes de 4 meses a 8 años. La vida media terminal y otros parámetros farmacocinéticos del Rocuronio en estos pacientes pediátricos se presentan en la siguiente tabla.

#### Parámetros farmacocinéticos medios (DE) de Rocuronio en pacientes pediátricos (n= 6; de 3 a menos de 12 meses, n=5; de 1 a menos de 3 años, n=7 de 3 a menos de 8 años) durante la anestesia con halotano

Parámetros de farmacocinética	Rango de edad del paciente		
	3 a <12 meses	1 a <3 años	3 a <8 años
Cl (L/kg/h)	0,35 (0,08)	0,32 (0,07)	0,44 (0,16)
Volumen de distribución en estado de equilibrio (L/kg)	0,30 (0,04)	0,26 (0,06)	0,21 (0,03)
Excreción de t1/2 β (h)	1,3 (0,5)	1,1 (0,7)	0,8 (0,3)

La farmacocinética del bromuro de rocuronio se evaluó mediante un análisis poblacional de los conjuntos de datos farmacocinéticos combinados de 2 ensayos bajo anestesia con sevoflurano (inducción) e isoflurano/óxido nitroso (mantenimiento). Se encontró que todos los parámetros farmacocinéticos eran linealmente proporcionales al peso corporal. En pacientes menores de 18 años, el aclaramiento (Cl) y el volumen de distribución (Vss) aumentan con el peso corporal (kg) y la edad (años). Como resultado, la vida media terminal del bromuro de rocuronio disminuye al aumentar la edad de 1,1 horas a 0,7 a 0,8 horas. La siguiente tabla presenta los parámetros farmacocinéticos en los diferentes grupos de edad en los estudios con anestesia con sevoflurano (inducción) e isoflurano/óxido nitroso (mantenimiento).

Parámetros farmacocinéticos medios (DE) de rocuronio en pacientes pediátricos durante la anestesia con sevoflurano (inducción) e isoflurano/óxido nitroso (mantenimiento).

Parámetros de farmacocinética	Rango de edad del paciente				
	Neonatos (< 28 días)	28 días a <3 años	3 meses a <2 años	2 a ≤11 años	11 a ≤17 años
Cl (L/kg/h)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Volumen de distribución en estado de equilibrio (L/kg)				0,18 (0,02)	
Excreción de t <sub>1/2</sub> β (h)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,7 (0,2)	0,18 (0,01)
	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)		0,8 (0,3)

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 23 de diciembre de 2021.