

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	BROMURO DE ROCURONIO 10 mg/ mL
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución para inyección IV e infusión IV
<b>Fortaleza:</b>	10 mg/ mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por 10 frascos-ampolla de vidrio incoloro con 5 mL cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	VITROFARMA S.A., Bogotá D.C., Colombia.
<b>Fabricante, país:</b>	VITALIS S.A.C.I., Bogotá, Colombia.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-11-075-M03
<b>Fecha de Inscripción:</b>	13 de mayo de 2011.
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Bromuro de rocuronio	10,0 mg
Acetato de sodio anhidro cloruro de sodio agua para inyección.	
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2 a 8 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Acción Terapéutica: Agente bloqueador neuromuscular no despolarizante

Rocuronio Bromuro está indicado en adultos y pacientes pediátricos (desde recién nacidos a término hasta adolescentes [de 0 hasta 18 años]) como coadyuvante de la anestesia general para facilitar la intubación traqueal tanto en rutina y en la inducción de secuencia rápida, así como conseguir la relajación de la musculatura esquelética en cirugía.

Rocuronio Bromuro está asimismo indicado como coadyuvante en la unidad de cuidados intensivos (UCI) para facilitar la intubación traqueal y la ventilación mecánica.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo (rocuronio o al ión bromuro), o al acetato de sodio, cloruro de sodio componentes excipientes de este medicamento.

Enfermedades hepáticas o del tracto biliar, disfunción renal, enfermedades neuromusculares, enfermedad cardiovascular descompensada, edad avanzada, obesidad, hipotermia, trastornos hidroelectrolíticos y ácido-básicos.

### Precauciones:

Adminístrese con precaución en pacientes que reciban concomitantemente otros medicamentos que afecten la transmisión neuromuscular.

Los siguientes estados pueden influir en la farmacocinética y/o farmacodinamia del Bromuro de Rocuronio:

Enfermedades hepáticas y/o del tracto biliar e insuficiencia renal:

Dado que rocuronio se excreta en orina y bilis, el Bromuro de Rocuronio debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas y/o del tracto biliar y/o insuficiencia renal clínicamente significativa. En estos grupos de pacientes se ha observado una acción prolongada con dosis de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio.

Tiempo de circulación prolongado:

Los estados asociados a un tiempo de circulación prolongada, tales como enfermedad cardiovascular, edad avanzada y estado edematoso, que producen un aumento del volumen de distribución, pueden contribuir a retrasar el comienzo de acción del fármaco. La duración de acción puede también prolongarse debido a una reducción del aclaramiento plasmático.

Enfermedad neuromuscular:

Al igual que otros fármacos bloqueantes neuromusculares, el Bromuro de Rocuronio debe ser utilizado con extrema precaución en pacientes con una enfermedad neuromuscular o después de poliomielitis, ya que la respuesta a los fármacos bloqueantes neuromusculares puede estar considerablemente alterada en estos casos. La magnitud y dirección de esta alteración pueden variar ampliamente. En pacientes con miastenia gravis o síndrome miasténico (Eaton-Lambert), pequeñas dosis de Bromuro de Rocuronio pueden presentar efectos intensos, por lo cual Bromuro de Rocuronio debe ser dosificado de acuerdo a la respuesta.

Hipotermia:

En operaciones bajo condiciones hipotérmicas, el efecto bloqueante neuromuscular del Bromuro de Rocuronio aumenta y la duración se prolonga.

Obesidad:

Como ocurre con otros fármacos bloqueantes neuromusculares, el Bromuro de Rocuronio puede presentar una duración prolongada y una recuperación espontánea prolongada en pacientes obesos, si las dosis administradas se calculan en función del peso corporal real.

Quemados:

Los pacientes quemados desarrollan por lo general una resistencia a los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes. Por tanto, se recomienda ajustar la dosis en función de la respuesta.

Estados que pueden aumentar los efectos del Bromuro de Rocuronio:

Hipopotasemia (ej: tras vómitos intensos, diarrea y tratamiento con diuréticos), hipermagnesemia, hipocalcemia (después de transfusiones masivas), hipoproteinemia, deshidratación, acidosis, hipercapnia, caquexia.

Los trastornos electrolíticos graves, las alteraciones del pH sanguíneo o la deshidratación deben ser por tanto corregidos cuando sea posible.

Debido a que el Bromuro de Rocuronio se utiliza como adyuvante de anestesia general, en pacientes ambulatorios se deben tomar las precauciones habituales tras una anestesia general.

Información importante sobre algunos de los componentes del Bromuro de Rocuronio:

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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

No se recomienda mezclar Bromuro de Rocuronio con fármacos cuya compatibilidad no esté demostrada. Sin embargo, si se comparte la misma vía de administración, deberá tenerse precaución y deberán seguirse algunas recomendaciones.

Dado que Bromuro de Rocuronio provoca la parálisis de la musculatura respiratoria, la ventilación mecánica es necesaria en pacientes tratados con este fármaco hasta que se restaure la respiración espontánea adecuada. Al igual que ocurre con los demás fármacos bloqueantes neuromusculares, es importante prever las dificultades de la intubación, en particular cuando se utiliza en la inducción de secuencia rápida. En caso de que las dificultades de la intubación requieran la reversión inmediata del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio, debe considerarse la administración de sugammadex.

Al igual que con otros fármacos bloqueantes neuromusculares, se ha observado curarización residual con Bromuro de Rocuronio. Para evitar complicaciones debidas a la curarización residual, se recomienda extubar sólo después de que el paciente se haya recuperado suficientemente del bloqueo neuromuscular. Los pacientes geriátricos (65 años o mayores) pueden tener un riesgo mayor de bloqueo neuromuscular residual. Deben considerarse también otros factores que puedan causar curarización residual tras la extubación en la fase postoperatoria (como las interacciones farmacológicas o el estado del paciente). Si no se incluye en el protocolo clínico estándar, debe considerarse el uso de un agente reversor, tal como sugammadex o inhibidores de la acetilcolinesterasa, especialmente en aquellos casos en los que es más probable que ocurra la curarización residual.

Pueden aparecer reacciones anafilácticas tras la administración de fármacos bloqueantes neuromusculares. Deben tomarse siempre las precauciones oportunas para tratar estas reacciones. Particularmente en el caso de anteriores reacciones anafilácticas a bloqueantes musculares, deben tomarse precauciones especiales ya que se ha informado de reacciones alérgicas cruzadas a bloqueantes musculares.

En general se ha observado bloqueo neuromuscular prolongado y/o debilidad muscular tras el uso prolongado de bloqueantes neuromusculares en la Unidad de Cuidados Intensivos. Para prevenir una posible prolongación del bloqueo neuromuscular y/o una sobredosificación es esencial que se monitorice la transmisión neuromuscular. Además, los pacientes deben recibir una analgesia y sedación adecuadas. Asimismo, los bloqueantes neuromusculares deben administrarse en dosis cuidadosamente ajustadas a cada paciente por o bajo la supervisión de clínicos expertos familiarizados con sus acciones y con técnicas de monitorización neuromuscular apropiadas.

Se ha observado frecuentemente miopatía tras la administración prolongada de fármacos bloqueantes neuromusculares no despolarizantes en la Unidad de Cuidados Intensivos, en combinación con la terapia con corticosteroides. Por lo tanto, en el caso de pacientes que estén recibiendo fármacos bloqueantes neuromusculares y corticosteroides, debe limitarse el tiempo de uso del fármaco bloqueante neuromuscular tanto como sea posible.

### **Efectos indeseables:**

**Miopatía:** Se ha observado miopatía después del uso de varios agentes bloqueadores neuromusculares en la UCI en combinación con corticosteroides.

**Reacciones locales en el lugar de la inyección:** Durante la inducción de secuencia rápida de la anestesia, se ha registrado dolor en el lugar de la inyección, especialmente cuando el paciente no ha perdido todavía por completo la consciencia y particularmente cuando se usa propofol como agente inductor. En estudios clínicos, se ha observado dolor en el lugar de la inyección en un 16% de los pacientes bajo inducción de secuencia rápida de la anestesia

con propofol y en menos del 0,5% de los pacientes bajo inducción de secuencia rápida de la anestesia con fentanilo y tiopental.

**Reacciones anafilácticas:** aunque muy raramente, se han descrito reacciones anafilácticas severas a fármacos bloqueadores neuromusculares, incluyendo Bromuro de Rocuronio. Estas reacciones han sido, en algunos casos, mortales. Debido a la posible gravedad de estas reacciones, debe asumirse siempre que estas reacciones pueden presentarse y tomar las precauciones necesarias.

**Liberación de histamina y reacciones histaminoides:** dado que se sabe que los fármacos bloqueadores neuromusculares son capaces de inducir liberación de histamina, tanto a nivel local como sistémico, siempre deberá tenerse presente la posibilidad de que aparezcan reacciones pruriginosas y eritematosas en el lugar de la inyección y/o reacciones histaminoides (anafilactoides) generalizadas, como broncoespasmo y alteraciones cardiovasculares, como hipotensión y taquicardia, cuando se administren estos fármacos. En los estudios clínicos se han observado ligeros aumentos de los niveles plasmáticos promedio de histamina tras la administración rápida en bolo de 0.3 - 0.9 mg de Bromuro de Rocuronio por kg de peso corporal.

**Bloqueo neuromuscular prolongado:** El efecto adverso más frecuente a agentes bloqueantes no despolarizantes como grupo, consiste en una extensión de la acción farmacológica del agente más allá del tiempo necesario. Esto puede variar desde debilidad de los músculos esqueléticos hasta parálisis profunda y prolongada de los músculos esqueléticos resultando en una insuficiencia respiratoria o apnea.

**Población Pediátrica:** Un meta-análisis de 11 estudios clínicos en población pediátrica (n=704) con bromuro de rocuronio (hasta 1 mg/kg) se identificó la taquicardia como una reacción adversa con una frecuencia del 1,4%.

### **Posología y método de administración:**

#### **POSOLOGÍA:**

Al igual que con los demás agentes bloqueantes neuromusculares, las dosis de Bromuro de Rocuronio deben individualizarse para cada paciente. Para definir la dosificación deben tenerse en cuenta: método anestésico a utilizar, duración prevista de la intervención quirúrgica, método de sedación a utilizar y duración prevista de la ventilación mecánica, la posible interacción con otros medicamentos administrados concomitantemente, así como el estado del paciente. Se recomienda el empleo de una técnica de monitorización neuromuscular adecuada para evaluar el bloqueo neuromuscular y su recuperación.

**Intervenciones quirúrgicas:** Los anestésicos de inhalación potencian los efectos del bloqueo neuromuscular. Sin embargo, esta potenciación resulta clínicamente relevante en el transcurso de la anestesia, cuando los agentes volátiles han alcanzado las concentraciones tisulares requeridas para dicha interacción. En consecuencia, deben realizarse los ajustes con Bromuro de Rocuronio, administrando dosis de mantenimiento inferiores en intervalos menos frecuentes o utilizando índices de infusión inferiores durante las intervenciones de larga duración (superiores a 1 hora) bajo anestesia por inhalación (Ver Interacciones Medicamentosas). En pacientes adultos las siguientes recomendaciones de dosificación pueden servir de pauta general para la intubación traqueal y la relajación muscular en intervenciones quirúrgicas de corta a larga duración, así como para su uso en la unidad de cuidados intensivos.

**Intubación traqueal:** la dosis de intubación estándar en anestesia es de 0.6 mg de Bromuro de Rocuronio por kg de peso corporal, permite intubar a la mayoría de los pacientes en 60 segundos. Una dosis de 1.0 mg de Bromuro de Rocuronio por kg de peso corporal permite intubar en inducción de secuencia rápida. Si se administra una dosis de 0.6 mg de Bromuro de Rocuronio por kg de peso corporal en inducción de secuencia rápida se recomienda intubar al paciente 90 segundos después de la administración de Bromuro de Rocuronio. En pacientes sometidas a cesárea sólo se recomienda la dosis de 0.6 mg de Bromuro de

Rocuronio por kg de peso corporal, dado que para este grupo no se ha estudiado la dosis de 1.0 mg/kg.

Dosis de mantención: la dosis de mantención recomendada es de 0.15 mg de Bromuro de Rocuronio por kg de peso corporal; en caso de anestesia de inhalación de larga duración, se reducirá la dosis a 0.075-0.1 mg de Bromuro de Rocuronio por kg de peso corporal. Las dosis de mantención deben administrarse preferentemente cuando la intensidad de la contracción alcance el 25% de recuperación en relación al control o cuando aparezcan 2 ó 3 respuestas a la estimulación del tren de 4.

Infusión continua: en caso de administrar Bromuro de Rocuronio por infusión continua se recomienda administrar una dosis de carga de 0.6 mg de Bromuro de Rocuronio por kilo de peso corporal y cuando el bloqueo neuromuscular comience a recuperarse, iniciar la administración por infusión. La tasa de infusión debe ajustarse para mantener una respuesta de la contracción al 10% de la intensidad de la contracción de control o para mantener 1 ó 2 respuestas a la estimulación en tren de 4. En adultos el índice de infusión requerido para mantener el bloqueo neuromuscular a este nivel se sitúa en 0.3 - 0.6 mg/kg/h bajo anestesia I.V. y entre 0.3 - 0.4 mg/kg/h bajo anestesia inhalatoria. Se recomienda la monitorización continua del bloqueo neuromuscular, dado que las velocidades de infusión requeridas varían de un paciente a otro y con el método anestésico utilizado.

Dosificación en pediatría: Para neonatos (0-27 días), bebés (28 días-2 meses), lactantes (3-23 meses), niños (2-11 años) y adolescentes (12-17 años) la dosis recomendada de intubación durante la anestesia de rutina y el mantenimiento de la dosis son similares que para adultos. Sin embargo, la duración de la acción de una dosis única para intubación puede ser superior en neonatos y bebés que en niños.

Para la infusión continua en pacientes pediátricos, la velocidad de infusión, con excepción de los niños (2-11 años), es la misma que para adultos. Puede ser necesario velocidades de infusión superiores en niños de 2-11 años.

Se recomiendan las mismas velocidades de perfusión iniciales en niños (2-11 años) que en adultos y debe ajustarse para mantener una respuesta de la transmisión neuromuscular al 10% o para mantener 1 o 2 respuestas a la estimulación en tren de cuatro durante el proceso.

La experiencia con rocuronio en la inducción de secuencia rápida en pacientes pediátricos es limitada. No existe una recomendación de uso específica de Bromuro de Rocuronio para facilitar las condiciones de intubación traqueal durante la inducción de secuencia rápida en la población pediátrica.

Dosificación en pacientes geriátricos y en pacientes con alteraciones hepáticas y/o de las vías biliares y/o insuficiencia renal: La dosis de intubación estándar en pacientes geriátricos y en pacientes con enfermedades hepáticas y/o del tracto biliar y/o insuficiencia renal durante la anestesia, es de 0.6 mg de Bromuro de Rocuronio por kg de peso corporal. Debe considerarse la utilización de una dosis de 0.6 mg por kg de peso corporal en la técnica de inducción de secuencia rápida en aquellos pacientes donde se prevea una prolongación de la duración de acción. Independientemente de la técnica anestésica utilizada, la dosis de mantención recomendada para estos pacientes es 0.075-0.1 mg de Bromuro de Rocuronio por kg de peso corporal y la tasa de infusión recomendada es 0.3-0.4 mg/kg/h.

Dosificación en pacientes obesos y con sobrepeso: al utilizar en pacientes con sobrepeso u obesos (definidos como pacientes con un peso corporal superior del 30% o más, en relación al peso corporal ideal), las dosis deben reducirse en función del peso corporal magro.

Utilización en cuidados intensivos:

Intubación traqueal: Para la intubación traqueal, deben utilizarse las mismas dosis que las descritas para intervenciones quirúrgicas.

Posología para facilitar la ventilación mecánica: Se recomienda la administración de una dosis de carga inicial de 0.6 mg de Bromuro de Rocuronio por kg de peso corporal, seguido de una infusión continua en el momento en que la intensidad de la contracción alcance el 10% de recuperación o hasta que reaparezcan 1 ó 2 respuestas a la estimulación en tren de 4. Las dosis siempre deberán ajustarse en función del efecto observado en cada paciente. La tasa de infusión inicial recomendada para el mantenimiento de un bloqueo neuromuscular del 80 - 90% (1 ó 2 contracciones a la estimulación del tren de 4) en pacientes adultos es de 0.3 - 0.6 mg/kg/h durante la primera hora de administración; Según la respuesta del paciente, la dosis se reducirá en las 6-12 horas siguientes. Después, la dosis requerida se mantiene relativamente constante. Se ha observado una gran variabilidad entre pacientes en cuanto a velocidad de infusión por hora en los estudios clínicos controlados, con un resultado medio que oscila entre 0.2 - 0.5 mg/kg/h dependiendo de la naturaleza y grado de insuficiencia orgánica, medicación concomitante y características individuales de los pacientes. Para conseguir el control óptimo en cada paciente se recomienda la monitorización de la transmisión neuromuscular. Se ha estudiado su administración hasta un total de 7 días. No hay datos sobre las dosis recomendadas para facilitar la ventilación mecánica en pediatría y geriatría.

#### MODO DE PREPARACIÓN:

El Bromuro de Rocuronio se administra por vía I.V., tanto por inyección en bolo como por infusión continua.

Reconstitución: En concentraciones de 0.5 mg / mL el Bromuro de Rocuronio es compatible con Agua estéril para inyección, Dextrosa al 5% ó NaCl al 0.9% y estas soluciones refrigeradas (2°C-8°C) son estables por un tiempo de 48 horas.

Las soluciones no utilizadas deben desecharse. El Bromuro de Rocuronio puede inyectarse en una línea de infusión continua conteniendo soluciones de los fármacos I.V. siguientes: adrenalina, alcuronio, alfentanilo, aminofilina, atracurio, atropina, ceftazidima, cefuroxima, cimetidina, clemastina, clindamicina, clometiazol, clonazepam, clonidina, danaparoides, dobutamina, dopamina, droperidol, efedrina, ergotamina, esmolol, etomidato, fentanilo, flucitosina, galamina, gentamicina, dextrosa al 40%, Bromuro de glicopirronio, heparina, isoprenalina, ketamina, labetalol, lidocaína, manitol al 20%, metoclopramida, metoprolol, metronidazol, midazolam, milrinona, morfina, nifedipino, nimodipino, nitroglicerina, noradrenalina, oxitocina, pancuronio, petidina, pipercuronio, cloruro potásico, prometazina, propanolol, ranitidina, salbutamol, bicarbonato sódico, nitroprusiato sódico, sufentanilo, suxametonio, vecuronio y verapamilo, así como Geloplasma y Thalamonal.

El producto una vez reconstituido debe ser de uso inmediato ya que no contiene preservativo.

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

Los siguientes fármacos han mostrado su influencia en la magnitud y/o duración de acción de los fármacos bloqueantes neuromusculares no despolarizantes.

Efecto de otros medicamentos en Bromuro de Rocuronio

Efecto aumentado:

Anestésicos volátiles halogenados (ej. halotano, enflurano y metoxiflurano) potencian el bloqueo neuromuscular de Bromuro de Rocuronio. El efecto sólo se hace evidente con dosis de mantenimiento. Puede también verse inhibido el bloqueo con inhibidores de acetilcolinesterasa.

Tras intubación con suxametonio .

Dosis altas de tiopental, metohexitona, ketamina, fentanilo, gammahidroxibutirato, etomidato y propofol.

Otros fármacos bloqueantes neuromusculares no despolarizantes.

El uso prolongado concomitante de corticosteroides y de Bromuro de Rocuronio en la UCI

puede producir un bloqueo neuromuscular de duración prolongada o miopatía.

Antibióticos: aminoglicósidos, lincosamidas (ej. lincomicina y clindamicina), antibióticos polipéptidos, antibióticos acilaminopenicilinas, tetraciclinas, altas dosis de metronidazol.

Diuréticos, quinidina y su isómero quinina, sales de magnesio, bloqueantes de los canales del calcio, sales de litio, anestésicos locales (lidocaína i.v., bupivacaina epidural) y administración única de fenitoína o agentes  $\beta$ -bloqueantes.

Se ha comunicado una recurarización tras la administración post-operativa de: aminoglicósido, lincosamida, polipéptidos y antibióticos acilaminopenicilinas, quinidina, quinina y sales de magnesio.

Efecto disminuido:

Administración previa y prolongada de fenitoína o carbamazepina.

Inhibidores de la proteasa (gabexato, ulinastatina)

Cloruro de calcio, cloruro de potasio

Noradrenalina, azatioprina (solamente efecto transitorio y limitado), teofilina

Neostigmina, edrofonio, piridostigmina, derivados aminopiridínicos.

Efecto variable Bromuro de Rocuronio:

La administración de otros agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes en combinación con Bromuro de Rocuronio puede producir atenuación o potenciación del bloqueo neuromuscular, dependiendo del orden de la administración y del agente bloqueante neuromuscular utilizado.

La administración de suxametonio después de la administración de Bromuro de Rocuronio puede producir la potenciación o la atenuación del efecto bloqueador neuromuscular de Bromuro de Rocuronio.

Efecto de Bromuro de Rocuronio sobre otros medicamentos:

El uso combinado con lidocaína puede resultar en un efecto más instantáneo de la lidocaína.

Población pediátrica

No se han realizado estudios de interacciones. Las interacciones anteriormente mencionadas en adultos y sus advertencias y precauciones especiales de empleo también deben ser tenidas en cuenta en los pacientes pediátricos.

**INCOMPATIBILIDADES:**

Se ha documentado la incompatibilidad física de Rocuronio Bromuro cuando se adiciona a soluciones que contienen los siguientes fármacos: amfotericina, amoxicilina, azatioprina, cefazolina, cloxacilina, dexametasona, diazepam, enoximona, eritromicina, famotidina, furosemida, succinato de sódico e hidrocortisona, insulina, metohexital, metilprednisolona, succinato sódico de prednisolona, tiopental, trimetoprim y vancomicina. El Bromuro de Rocuronio es además incompatible con Intralípido. Exceptuando las soluciones cuya compatibilidad con Bromuro de Rocuronio está demostrada (ver Posología, Modo de preparación), no se recomienda mezclar Rocuronio Bromuro con soluciones o fármacos en la misma jeringa o bolsa. Si el Bromuro de Rocuronio se administra con la misma vía de infusión previamente utilizada con otros fármacos, es importante que ésta línea de infusión se lave adecuadamente (por ej.: con cloruro de sodio 0.9%) entre la administración de Bromuro de Rocuronio y fármacos con incompatibilidad demostrada o para los cuales la compatibilidad con Bromuro de Rocuronio no ha sido establecida.

**Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo y lactancia: No hay datos sobre el empleo de Bromuro de Rocuronio durante el embarazo humano, que permitan determinar un efecto nocivo potencial para el feto. El Bromuro de Rocuronio puede utilizarse como parte de la técnica de inducción de secuencia rápida en pacientes intervenidas por cesárea siempre y cuando no se prevean dificultades en la intubación y se haya administrado una dosis suficiente de anestésico o tras la

intubación facilitada con succinilcolina. El Bromuro de Rocuronio ha demostrado ser un fármaco seguro en mujeres embarazadas intervenidas por cesárea a la dosis de 0.6 mg por kg de peso corporal. El Bromuro de Rocuronio no modifica la valoración del índice de Apgar, ni el tono muscular fetal o la adaptación cardiorrespiratoria. Las muestras de sangre umbilical han puesto de manifiesto una transferencia placentaria limitada de Bromuro de Rocuronio con ausencia de efectos adversos sobre el recién nacido. *Nota:* se han estudiado dosis de 1.0 mg/kg en la inducción de secuencia rápida de la anestesia, pero no en pacientes de cesárea. La reversión del bloqueo neuromuscular inducido por fármacos bloqueadores neuromusculares, puede resultar inhibido o insatisfactorio en aquellas pacientes que, por toxemia del embarazo, reciban sales de magnesio, debido a que las sales de magnesio aumentan el bloqueo neuromuscular. Por ello, en aquellas pacientes, la dosis de Rocuronio Bromuro debe reducirse y ajustarse cuidadosamente a la respuesta neuromuscular. En la leche de ratas lactantes se detectaron niveles insignificantes de Bromuro de Rocuronio. No se dispone de datos en humanos sobre el empleo de Rocuronio Bromuro durante la lactancia. Rocuronio Bromuro sólo debe administrarse a mujeres en lactancia, si el médico que las atiende decide que los beneficios superan a los riesgos.

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

No se recomienda el manipular maquinaria potencialmente peligrosa o conducir vehículos durante las 24 horas siguientes a la recuperación completa de la acción bloqueadora neuromuscular de Rocuronio Bromuro.

### **Sobredosis:**

En caso de sobredosis y bloqueo neuromuscular prolongado, se debe continuar dando ventilación mecánica y sedación al paciente. Existen dos opciones para la inversión del bloqueo neuromuscular:

En adultos, se puede utilizar sugammadex para revertir el bloqueo intenso y profundo. Se recomienda una dosis de 16 mg/kg. Tras la administración de sugammadex, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado hasta la recuperación de la función neuromuscular. Se debe administrar un inhibidor de acetilcolinesterasa a dosis adecuadas hasta el comienzo de la recuperación espontánea (ej. neostigmina, edrofonium, piridostigmina). Cuando falla la administración de un agente inhibidor de acetilcolinesterasa en la reversión de los efectos neuromusculares Bromuro de Rocuronio, se debe continuar con la ventilación mecánica hasta que se restaure la respiración espontánea. Dosis repetidas de un inhibidor de acetilcolinesterasa pueden ser peligrosas.

En estudios con animales, se dio una depresión grave de la función cardiovascular, que acabó conduciendo a un colapso cardíaco cuando se administró una dosis acumulativa de 750 x ED<sub>90</sub> (135 mg/kg bromuro de rocuronio).

### **Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: M03AC09 Otros compuestos de amonio cuaternario

Mecanismo de acción

El bromuro de rocuronio es un fármaco bloqueante neuromuscular no despolarizante de acción intermedia y con un comienzo de acción rápido, que presenta todas las acciones farmacológicas características de esta clase de fármacos (curariforme). Actúa compitiendo por los receptores colinérgicos nicotínicos de la placa motora terminal. Esta acción se antagoniza por los inhibidores de la acetilcolinesterasa tales como neostigmina, edrofonio y piridostigmina.

Efectos farmacodinámicos

La DE<sub>90</sub> (dosis requerida para producir una depresión del 90% de la transmisión neuromuscular del pulgar a la estimulación del nervio cubital) en anestesia intravenosa es

de aprox. 0,3 mg/kg de bromuro de rocuronio. La  $DE_{95}$  en lactantes es más baja que en los adultos y niños (0,25, 0,35 y 0,40 mg/kg respectivamente).

La duración clínica (duración hasta la recuperación espontánea del 25% de la transmisión neuromuscular) con 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio es de 30-40 minutos. La duración total (tiempo hasta la recuperación espontánea del 90% de la transmisión neuromuscular) es de 50 minutos.

El tiempo medio de la recuperación espontánea del 25 al 75% de la transmisión neuromuscular (índice de recuperación), después de una dosis en bolo de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio es de 14 minutos. Con dosis más bajas de 0,3-0,45 mg/kg de bromuro de rocuronio ( $1-1\frac{1}{2} \times DE_{90}$ ), el inicio de la acción es más lento y la duración de la acción es más corta. Con dosis altas de 2 mg/kg, la duración clínica es de 110 minutos.

#### Intubación durante la anestesia de rutina

Durante los 60 segundos tras la administración intravenosa de una dosis de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio ( $2 \times DE_{90}$  bajo anestesia intravenosa), se pueden obtener condiciones de intubación adecuadas en casi todos los pacientes, de los que en el 80% las condiciones de intubación se aprecian como excelentes. La parálisis muscular generalizada adecuada para cualquier tipo de cirugía se establece en dos minutos. Tras la administración de 0,45 mg/kg de bromuro de rocuronio, se obtienen condiciones de intubación aceptables a los 90 segundos.

#### Inducción de secuencia rápida

Durante la inducción de secuencia rápida de la anestesia con propofol o fentanilo/tiopental, se alcanzan unas condiciones de intubación adecuadas en 60 segundos en el 93% y 96% de los pacientes respectivamente, tras una dosis de 1,0 mg/kg de bromuro de rocuronio. En el 70% de los casos, las condiciones de intubación fueron excelentes. La duración clínica de esta dosis se aproxima a 1 hora, momento en el cual el bloqueo neuromuscular puede ser revertido con toda seguridad. Tras una dosis de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio, se alcanzan unas condiciones de intubación adecuadas en 60 segundos en el 81% y 75% de los pacientes durante la inducción de secuencia rápida con propofol o fentanilo/tiopental, respectivamente.

#### Población pediátrica

El tiempo de inicio promedio en lactantes y niños a la dosis de intubación de 0,6 mg/kg es ligeramente más corto que en los adultos. La comparación entre los diferentes grupos de edad pediátrica muestra que el tiempo de inicio promedio en recién nacidos y adolescentes (1 minuto) es ligeramente más largo que en lactantes de entre 28 días y 2 meses, ambos inclusive, lactantes de entre 3 meses y 23 meses, ambos inclusive, y niños (de 2 a 11 años) (0,4, 0,6 y 0,8 minutos, respectivamente). La duración de la relajación y el tiempo de recuperación tienden a ser más cortos en niños, en comparación con lactantes y adultos. La comparación entre los grupos de edad pediátrica demostró que el tiempo medio de reaparición del  $T_3$  se prolongaba en recién nacidos y lactantes de entre 28 días y 2 meses, ambos inclusive (56,7 y 60,7 minutos, respectivamente) en relación a lactantes de entre 3 meses y 23 meses, ambos inclusive, niños y adolescentes (45,5; 37,6 y 42,9 minutos, respectivamente).

Tiempo de inicio promedio (DS) y duración clínica después de una dosis de intubación inicial\* de 0,6 mg/kg de rocuronio durante la anestesia de mantenimiento con sevoflurano/óxido nítrico e isoflurano/óxido nítrico en pacientes pediátricos (grupo PP).

	Tiempo hasta el bloqueo máximo** (min)	Tiempo hasta la reaparición del T <sub>3</sub> (min)
Recién nacidos (0-27 días) n=10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
Lactantes de entre 28 días y 2 meses, ambos inclusive n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52)
Lactantes de entre 3 meses y 23 meses, ambos inclusive) n=28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n=27
Niños (2-11 años) n=34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
Adolescentes (12-17 años) n=31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n=30

\* Dosis de rocuronio administrada en 5 segundos.

\*\* Calculado desde el final de la administración de la dosis de intubación de rocuronio.

### Poblaciones especiales

La duración de acción de las dosis de mantenimiento de 0,15 mg/kg de bromuro de rocuronio puede ser algo más larga bajo anestesia con enflurano e isoflurano en pacientes geriátricos y en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal (aprox. 20 minutos), que frente a pacientes sin deterioro de las funciones del órgano excretor bajo anestesia intravenosa (aprox. 13 minutos). No se han observado efectos acumulativos (aumento progresivo en la duración de acción) con dosis de mantenimiento repetitivas en el nivel recomendado.

### Unidad de Cuidados Intensivos

Tras la infusión continua en la Unidad de Cuidados Intensivos, el tiempo de recuperación del ratio del tren de cuatro a 0,7 depende de la profundidad del bloqueo al final de la infusión. Tras una infusión continua de 20 horas o más, el tiempo medio (intervalo) entre la aparición de la segunda respuesta al tren de cuatro y la recuperación del ratio del tren de cuatro a 0,7 es aproximadamente de 1,5 (1-5) horas en los pacientes que no presentan fallo multiorgánico y de 4 (1-25) horas en los pacientes que presentan fallo multiorgánico.

### Cirugía cardiovascular

En pacientes que deben someterse a cirugía cardiovascular, las alteraciones cardiovasculares más comunes durante el comienzo de acción del bloqueo máximo, tras una dosis de bromuro de rocuronio de 0,6-0,9 mg/kg de bromuro de rocuronio, son un aumento ligero y clínicamente insignificante de la frecuencia cardíaca de hasta el 9% y un incremento de la presión arterial media de hasta el 16% respecto a los valores control.

### Reversión de la relajación muscular

La acción del rocuronio puede ser antagonizada con sugammadex o con inhibidores de la acetilcolinesterasa, tales como neostigmina, piridostigmina o edrofonio. Sugammadex puede administrarse para la reversión de rutina o en la reversión inmediata. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa se administran en la reaparición de la segunda respuesta (T<sub>2</sub>) del tren de cuatro (TDC) o a los primeros signos de recuperación clínica.

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

Tras la administración I.V. de una dosis en bolo única de Bromuro de Rocuronio, la concentración plasmática sigue 3 fases exponenciales. En adultos normales, el promedio

(intervalo de confianza del 95%) de la vida media de eliminación es de 73 (66-80) minutos, el volumen (aparente) de distribución en el equilibrio es 203 (193-214) ml/kg/min. y el aclaramiento plasmático es 3.7 (3.5 - 3.9) ml/kg/min.

Rocuronio se excreta en orina y bilis. La excreción urinaria se aproxima al 40% a las 12-24 horas. Tras la inyección de una dosis de bromuro de rocuronio marcado con radioisótopo, la excreción media es del 47% en orina y del 43% en heces después de 9 días. Aproximadamente el 50% se recupera en su forma inalterada.

#### Población pediátrica

La farmacocinética del bromuro de rocuronio en pacientes pediátricos (n= 146) con edades comprendidas entre los 0 y los 17 años fue evaluada mediante un análisis poblacional de los datos farmacocinéticos combinados procedentes de dos ensayos clínicos en los que la anestesia era inducida por sevoflurano y mantenida con isoflurano/ óxido nitroso. Todos los parámetros farmacocinéticos demostraron ser linealmente proporcionales al peso de los niños, ilustrado por un similar aclaramiento ( $l.h^{-1}.kg^{-1}$ ). El volumen de distribución ( $l.kg^{-1}$ ) y la semivida de eliminación (h) disminuyen con la edad (años).

Los parámetros farmacocinéticos según los grupos de edad se resumen a continuación

Parámetros farmacocinéticos estimados (promedio [DS]) de bromuro de rocuronio en pacientes pediátricos durante la inducción de la anestesia con óxido nitroso y sevoflurano y mantenimiento de la anestesia con isoflurano/óxido nitroso.

Parámetros farmacocinéticos	Rango de edad de los pacientes				
	Recién nacidos término (0-27 días)	Lactantes de entre 28 días ay 2 meses ambos inclusive	Lactantes de entre 3 y 23 meses ambos inclusive	Niños (2-11 años)	Adolescentes (12-17 años)
CL (L/kg/hr)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Volumen de distribución (L/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
$t_{1/2\beta}$ (hr)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

#### Poblaciones especiales

En estudios controlados, el aclaramiento plasmático en pacientes geriátricos y en pacientes con insuficiencia renal estaba reducido, sin que alcanzase no obstante en la mayoría de los estudios, niveles estadísticamente significativos. En pacientes con insuficiencia hepática, la semivida de eliminación media se prolonga 30 minutos y el aclaramiento plasmático medio se reduce 1 ml/kg/min.

#### Unidad de Cuidados Intensivos

Cuando se administra en infusión continua para facilitar la ventilación mecánica durante 20 horas o más, el promedio de la vida media de eliminación y el volumen aparente de distribución en estado de equilibrio (promedio) aumenta. En los estudios clínicos controlados, se observa una gran variabilidad entre pacientes, según la naturaleza e importancia del fallo multiorgánico y las características de los pacientes. En los pacientes con fallo multiorgánico se observó una vida media de eliminación promedio ( $\pm$  SD) de 21,5 ( $\pm$  3,3) horas, un volumen aparente de distribución en estado de equilibrio de 1,5 ( $\pm$  0,8) l/kg y un aclaramiento plasmático de 2,1 ( $\pm$  0,8) ml/kg/min.

## PROPIEDADES TOXICOLÓGICAS:

### Información toxicológica

Datos de la toxicidad: La información siguiente está para el bromuro de Rocuronio:

LD50 oral (rata) = 200 - 2000 mg/kg IV LD50 (rata) - aproximadamente 0,3 mg/kg

*Carcinogenicidad:* Los estudios en animales no se han realizado. No es enumerada como carcinógena por el NTP, la CIRC o el OSHA.

Irritación del producto: No se espera que este producto sea irritante a los ojos y a la piel.

Sensibilización al producto: Las reacciones anafilácticas a los agentes de bloqueo neuromusculares en general se han divulgado.

Información reproductiva de la toxicidad: Se enumera abajo la información referente a los efectos del bromuro de Rocuronio sobre sistemas reproductivos humanos y animales. Se clasifica como categoría C del embarazo (el riesgo no se puede eliminar):

Mutagenicidad: Los estudios de la mutagenicidad (prueba de Ames, análisis de aberraciones cromosómicas en células mamíferas y prueba del micronúcleo) con el bromuro de Rocuronio no sugirieron potencial mutágeno.

Embriotoxicidad / teratogenicidad / Toxicidad reproductiva: Teratogenicidad de bromuro de rocuronio no se observó en ambos estudios con ratas y conejos. La incidencia de muerte embrionaria tarde se aumentó con la dosis alta en las ratas más probable debido a la deficiencia de oxígeno. Por lo tanto, este hallazgo probablemente no tiene relevancia para los seres humanos, porque la ventilación mecánica inmediata de los pacientes intubados prevendrá con eficacia hipoxia embrión-fetal. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

No se identificó ningunos estudios en el potencial reproductivo de la toxicidad del bromuro de Rocuronio en animales de laboratorio.

ACGIH índices de exposición biológica: Actualmente no hay índices de exposición biológica (BEIs) asociados a los componentes de este producto.

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

Consérvese en lugar fresco y seco a temperatura entre 2°C - 8°C. Protéjase del calor y la luz.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de junio de 2018.