



## 1. *NOMBRE DEL MEDICAMENTO*

Bromuro de rocuronio Inibsa 10 mg/ml solución inyectable EFG

## 2. *COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA*

### 2.1. **Descripción general**

Solución acuosa, transparente.

pH: 3,8 – 4,3.

### 2.2. **Composición cualitativa y cuantitativa**

Cada ml de Bromuro de rocuronio Inibsa contiene 10 mg de bromuro de rocuronio.

Excipientes:

Cada ampolla de 5 ml contiene: 9,29 mg de sodio.

Cada ampolla de 10 ml contiene: 18,59 mg de sodio.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. *FORMA FARMACÉUTICA*

Solución inyectable.

## 4. *DATOS CLÍNICOS*

### 4.1. **Indicaciones terapéuticas**

Bromuro de rocuronio Inibsa está indicado como coadyuvante de la anestesia general para facilitar la intubación traqueal y en la inducción de secuencia rápida, así como conseguir la relajación de la musculatura esquelética en cirugía. Bromuro de rocuronio Inibsa está asimismo indicado como coadyuvante en la unidad de cuidados intensivos (UCI) para facilitar la intubación traqueal y la ventilación mecánica.

Este medicamento está indicado en adultos, adolescentes, niños y lactantes.

### 4.2. **Posología y forma de administración**

#### **Posología**

Al igual que otros fármacos bloqueantes neuromusculares, Bromuro de rocuronio Inibsa sólo debe ser administrado por o bajo la supervisión de médicos expertos, familiarizados con la acción y el uso de estos medicamentos.

Al igual que con los demás fármacos bloqueantes neuromusculares, las dosis de Bromuro de rocuronio Inibsa 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.

Los anestésicos de inhalación potencian los efectos del bloqueo neuromuscular de Bromuro de rocuronio Inibsa. Sin embargo esta potenciación resulta clínicamente relevante en el transcurso de la anestesia, cuando los fármacos volátiles han alcanzado las concentraciones tisulares requeridas para dicha



interacción. En consecuencia deben realizarse los ajustes con Bromuro de rocuronio Inibsa, administrando dosis de mantenimiento inferiores en intervalos menos frecuentes o utilizando índices de infusión inferiores de Bromuro de rocuronio Inibsa durante las intervenciones de larga duración (superiores a 1 hora) bajo anestesia por inhalación (ver sección 4.5).

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.

## **Intervenciones quirúrgicas**

### **Intubación traqueal:**

La dosis de intubación estándar en anestesia es de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio, la cual proporciona condiciones de intubación adecuadas en casi todos los pacientes en 60 segundos. Se recomienda una dosis de 1,0 mg/kg de bromuro de rocuronio para facilitar las condiciones de intubación traqueal en inducción de secuencia rápida, la cual proporciona condiciones de intubación adecuadas en casi todos los pacientes en 60 segundos. Si se administra una dosis de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio en inducción de secuencia rápida se recomienda intubar al paciente 90 segundos después de la administración de bromuro de rocuronio.

Para el uso de bromuro de rocuronio en inducción de secuencia rápida en pacientes sometidas a cesárea, ver sección 4.6.

### **Dosis altas:**

En caso de haber alguna razón para elegir dosis altas en determinados pacientes, se indica que se han utilizado dosis iniciales de hasta 2 mg/kg de bromuro de rocuronio en intervenciones quirúrgicas, sin que se hayan detectado efectos cardiovasculares adversos.

El uso de estas dosis altas de bromuro de rocuronio disminuye el tiempo de inicio de acción y aumenta la duración de acción (ver la sección 5.1).

### **Dosis de mantenimiento:**

La dosis de mantenimiento recomendada de Bromuro de rocuronio Inibsa es de 0,15 mg/kg de bromuro de rocuronio; en el caso de utilización prolongada de anestésicos volátiles la dosis debe reducirse a 0,075-0,1 mg/kg de bromuro de rocuronio. Las dosis de mantenimiento deben administrarse preferentemente cuando la transmisión neuromuscular alcance el 25% de recuperación, o cuando aparezcan 2 o 3 respuestas a la estimulación en tren de cuatro.

### **Infusión continua:**

Si se administra Bromuro de rocuronio Inibsa por infusión continua se recomienda administrar una dosis de carga de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio y cuando el bloqueo neuromuscular comience a recuperarse, iniciar la administración por infusión. La velocidad de infusión debe ajustarse para mantener la respuesta de la transmisión neuromuscular al 10% de la altura de la respuesta control o para mantener 1 o 2 respuestas a la estimulación en tren de cuatro. En adultos, el índice de infusión requerido para mantener el bloqueo neuromuscular a este nivel se sitúa entre 0,3 - 0,6 mg/kg/h bajo anestesia intravenosa 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 pacientes embarazadas:**

En pacientes sometidas a cesárea, se recomienda usar sólo una dosis de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio, ya que dosis de 1,0 mg/kg no ha sido investigada en este grupo de pacientes.

La reversión del bloqueo neuromuscular inducido por agentes bloqueadores neuromusculares puede estar inhibida o ser insatisfactoria en pacientes que reciben sales de magnesio para la toxemia del embarazo debido a que las sales de magnesio refuerzan el bloqueo neuromuscular. Por consiguiente, en estos pacientes la dosis de rocuronio debe reducirse y ajustarse a la respuesta de espasmo.

### **Población pediátrica:**

La dosis recomendada para intubación en la anestesia de rutina y la dosis de mantenimiento en lactantes (28 días-23 meses), niños (2-11 años) y adolescentes (12-18 años), es similar a la de los adultos.

En infusión continua en pediatría, las velocidades de infusión son similares a las de los adultos, excepto en los niños. En niños, podrían ser necesarias velocidades de infusión más altas. En niños, se recomiendan las mismas velocidades iniciales de infusión que para los adultos, y deben ajustarse para mantener la respuesta de la transmisión neuromuscular al 10% de la altura de la respuesta control o mantener una o dos respuestas a la estimulación en tren de cuatro durante la intervención.

No hay datos disponibles sobre el uso de bromuro de rocuronio en recién nacidos (0-1 mes), por lo que no se puede hacer una recomendación posológica.

La experiencia con bromuro de rocuronio en la inducción de secuencia rápida en pacientes pediátricos es limitada. Por ello, no se recomienda el bromuro de rocuronio para facilitar las condiciones de intubación durante la inducción de secuencia rápida en pacientes pediátricos.

### **Dosificación en geriatría y en pacientes con enfermedades hepáticas y/o del tracto biliar 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 de rutina es de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio. Debe considerarse la utilización de una dosis de 0,6 mg/kg en la técnica de inducción de secuencia rápida de la anestesia en aquellos pacientes donde se prevea una prolongación de la duración de acción.

Independientemente de la técnica anestésica utilizada, la dosis de mantenimiento recomendada para estos pacientes es 0,075-0,1 mg/kg de bromuro de rocuronio y la velocidad de infusión recomendada es 0,3-0,4 mg/kg/h (ver también la sección de "Infusión continua").

### **Dosificación en pacientes obesos y con sobrepeso:**



Al utilizar Bromuro de rocuronio Inibsa en pacientes con sobrepeso u obesos (definidos como pacientes cuyo peso corporal excede un 30% o más en relación a su peso corporal ideal), las dosis deben calcularse en función del peso corporal ideal.

## **Utilización en cuidados intensivos**

### **Intubación traqueal:**

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

### **Dosis de mantenimiento:**

Se recomienda la administración de una dosis de carga inicial de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio, seguido de una infusión continua en el momento en el que el nivel de respuesta de la transmisión neuromuscular alcance el 10% de la altura de la respuesta control o hasta que aparezcan 1 o 2 respuestas a la estimulación en tren de cuatro. Las dosis siempre deberán ajustarse en función del efecto observado en cada paciente. La velocidad de infusión inicial recomendada para el mantenimiento de un bloqueo neuromuscular del 80 - 90% (1 o 2 respuestas a la estimulación en tren de cuatro) 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.

### **Poblaciones especiales:**

No disponemos de datos sobre la seguridad y eficacia del uso de Bromuro de rocuronio Inibsa para facilitar las condiciones de ventilación mecánica en cuidados intensivos en pacientes pediátricos ni geriátricos. Por ello, no se recomienda su uso en estos pacientes.

## **Administración**

Bromuro de rocuronio Inibsa se administra por vía intravenosa, tanto mediante inyección en bolo como mediante infusión continua (ver también la sección 6.6).

La administración debería empezarse inmediatamente después de la mezcla y debería completarse en 24 horas.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al rocuronio o al ión bromuro o a alguno de los excipientes.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se recomienda mezclar Bromuro de rocuronio Inibsa con fármacos cuya compatibilidad no esté demostrada. Sin embargo, si se comparte la misma vía de administración, deberá tenerse precaución y seguir algunas recomendaciones (es importante consultar la sección 6.2).

Dado que Bromuro de rocuronio Inibsa 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.

Al igual que con otros fármacos bloqueantes neuromusculares, se ha observado curarización residual con Bromuro de rocuronio Inibsa. Para evitar complicaciones debidas a la curarización residual, se recomienda extubar sólo después de que el paciente se haya recuperado suficientemente del bloqueo neuromuscular. 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, 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.

Dosis superiores a 0,9mg/Kg de bromuro de rocuronio puede aumentar la frecuencia cardíaca, este efecto podría contrarrestar la bradicardia producida por otros agentes anestésicos o por estimulación vagal.

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.

Dado que bromuro de rocuronio se utiliza siempre con otros agentes y por la posibilidad de la ocurrencia de hipertermia maligna durante la anestesia, incluso en ausencia de agentes desencadenantes conocidos, los médicos deberían estar familiarizados con los primeros síntomas, el diagnóstico de confirmación y el tratamiento de la hipertermia maligna antes del inicio de cualquier procedimiento con anestesia. Estudios con animales demostraron que bromuro de rocuronio no es un factor desencadenante de la hipertermia maligna.

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.

Si se utiliza suxametonio (succinilcolina) para la intubación, debe retrasarse la administración de Bromuro de rocuronio Inibsa hasta que el paciente se ha recuperado clínicamente del bloqueo neuromuscular inducido por el suxametonio.

**Los siguientes estados pueden influir en la farmacocinética y/o farmacodinamia de Bromuro de rocuronio Inibsa:**

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

Dado que rocuronio se excreta en orina y bilis, Bromuro de rocuronio Inibsa 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 prolongado, 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, Bromuro de rocuronio Inibsa 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 Inibsa pueden presentar efectos intensos, por lo cual Bromuro de rocuronio Inibsa debe ser dosificado de acuerdo a la respuesta.

**Hipotermia:**

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

**Obesidad:**

Como ocurre con otros fármacos bloqueantes neuromusculares, Bromuro de rocuronio Inibsa 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 de Bromuro de rocuronio Inibsa:**

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

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

#### Información importante sobre algunos de los componentes de Bromuro de rocuronio Inibsa:

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

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha demostrado que los siguientes fármacos influyen en la magnitud y/o duración de acción de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes:

#### **Efecto de otros fármacos sobre Bromuro de rocuronio Inibsa**

##### **Efecto aumentado:**

- Los anestésicos volátiles halogenados potencian el bloqueo neuromuscular de Bromuro de rocuronio Inibsa. El efecto sólo es aparente con la dosis de mantenimiento (ver también la sección 4.2). La reversión del bloqueo con inhibidores anticolinesterasa también puede ser inhibida.
- Dosis altas de: tiopental, metohexital, ketamina, fentanilo, gammahidroxibutirato, etomidato y propofol.

Otros agentes no despolarizantes de bloqueo neuromuscular:

- Tras intubación con suxametonio (succinilcolina, ver sección 4.4).
- El uso concomitante prolongado de corticosteroides y Bromuro de rocuronio Inibsa en la Unidad de Cuidados Intensivos puede dar lugar a la duración prolongada del bloqueo neuromuscular o miopatía (ver las secciones 4.4 y 4.8).
- Otros fármacos:
  - antibióticos: aminoglicósidos, lincosamidas y antibióticos polipéptidos, acilaminopenicilinas, tetraciclinas, altas dosis de metronidazol.
  - diuréticos, tiamina, inhibidores MAO, quinidina y su isómero quinina, protamina, sales de magnesio, bloqueantes de los canales del calcio, sales de litio, anestésicos locales (lidocaína intravenosa, bupivacaína epidural) y administración aguda de fenitoína o fármacos betabloqueantes.

Se ha observado recurarización tras la administración postoperatoria de antibióticos aminoglicósidos, lincosamida, polipéptidos y acilaminopenicilinas, quinidina, quinina y sales de magnesio (ver la sección 4.4).

##### **Efecto disminuido:**

- Neostigmina, edrofonio, piridostigmina, derivados aminopiridina.
- Administración crónica previa de corticoides, fenitoína o carbamazepina.
- Inhibidores de la proteasa (gabexato, ulinastatina)
- Norepinefrina (noradrenalina), azatioprina (sólo transitoria y un efecto limitado), teofilina, cloruro de calcio, cloruro de potasio.

**Efecto variable:**

- La administración de otros fármacos bloqueantes neuromusculares no despolarizantes en combinación con Bromuro de rocuronio Inibsa puede atenuar o potenciar el bloqueo neuromuscular, dependiendo del orden de la administración y del bloqueante neuromuscular utilizado.
- El suxametonio (succinilcolina) administrado después de Bromuro de rocuronio Inibsa puede potenciar o atenuar el efecto bloqueante neuromuscular de Bromuro de rocuronio Inibsa.

**Efecto de Bromuro de rocuronio Inibsa sobre otros fármacos:**

La combinación de Bromuro de rocuronio Inibsa con lidocaína puede inducir un inicio más rápido de la acción de la lidocaína.

**4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia****Mujeres en edad fértil**

No se dispone de información.

**Anticoncepción en hombres y mujeres**

No se dispone de información.

**Embarazo**

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo para bromuro de rocuronio. Los estudios con animales no manifiestan efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal. Debería prestarse atención en la prescripción a mujeres embarazadas.

**Cesárea**

Bromuro de rocuronio Inibsa puede utilizarse en 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 con suxametonio (succinilcolina). Bromuro de rocuronio Inibsa ha demostrado ser un fármaco seguro en mujeres embarazadas intervenidas por cesárea a la dosis de 0,6 mg/kg.

Bromuro de rocuronio Inibsa 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 1: Se han estudiado dosis de 1,0 mg/kg en la inducción de secuencia rápida de la anestesia, pero no en pacientes de cesárea. Por ello, sólo se recomienda una dosis de 0,6 mg/kg en este grupo de pacientes.

Nota 2: La recuperación del bloqueo neuromuscular tras la administración de fármacos bloqueantes neuromusculares puede estar inhibida o ser incompleta en pacientes tratadas con sulfato de magnesio por toxemia del embarazo, debido a que las sales de magnesio intensifican el bloqueo neuromuscular. Por ello, en estas pacientes, la dosis de Bromuro de rocuronio Inibsa debe reducirse y ajustarse cuidadosamente a la respuesta neuromuscular.



### **Lactancia**

No se conoce si Bromuro de rocuronio Inibsa se excreta por la leche materna en humanos. Los estudios en animales manifiestan niveles insignificantes de Bromuro de rocuronio Inibsa en la leche materna. Los estudios con animales no manifiestan efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal. Bromuro de rocuronio Inibsa sólo debe administrarse a mujeres en lactancia, cuando su médico decida que los beneficios superan los riesgos.

### **Fertilidad**

No se dispone de información.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Dado que Bromuro de rocuronio Inibsa se utiliza como coadyuvante de la anestesia general, deben tomarse las medidas de precaución usuales tras la anestesia general en pacientes ambulatorios.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas más frecuentes son dolor/reacción en el lugar de la inyección, cambios en las constantes vitales y bloqueo neuromuscular prolongado. Las reacciones adversas graves que se comunican más frecuentemente en la farmacovigilancia son "reacciones anafilácticas y anafilactoides" y los síntomas asociados. Ver también las explicaciones a continuación de la tabla.



Clasificación órgano-sistema (MedDRA)	Término preferente <sup>a</sup>	
	Poco frecuente/raro <sup>b</sup> (<1/100, >1/10000)	Muy raro (<1/10000)
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad Reacción anafiláctica Reacción anafilactoide Shock anafiláctico Shock anafilactoide
Trastornos del sistema nervioso		Parálisis flácida
Trastornos cardiacos		Taquicardia
Trastornos vasculares		Colapso circulatorio y shock Hipotensión Rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo Apnea Fallo respiratorio
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Edema angioneurótico Urticaria Erupción Erupción eritematosa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Pérdida de fuerza muscular <sup>c</sup> Miopatía esteroidea <sup>c</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fármaco ineficaz Efecto/Respuesta terapéutica del fármaco disminuida Efecto/Respuesta terapéutica del fármaco aumentada	Edema de cara
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Bloqueo neuromuscular prolongado Recuperación retardada de la anestesia	Complicación de las vías respiratorias por anestesia

MedDRA versión 8.1

<sup>a</sup> Las frecuencias son estimaciones derivadas de los informes de farmacovigilancia y de la literatura general.

<sup>b</sup> Los datos de farmacovigilancia no pueden proporcionar cifras precisas de incidencia. Por esta razón, la frecuencia comunicada se ha dividido en dos categorías en vez de cinco.

<sup>c</sup> Tras uso prolongado en la Unidad de Cuidados Intensivos

## Reacciones anafilácticas

Aunque muy raramente, se han descrito reacciones anafilácticas graves a fármacos bloqueantes neuromusculares, incluyendo Bromuro de rocuronio Inibsa. Las reacciones anafilácticas/anafilactoides son: broncoespasmo, trastornos cardiovasculares (p. ej. hipotensión, taquicardia, colapso circulatorio-shock), y trastornos cutáneos (p. ej. angioedema, urticaria). Estas reacciones han sido mortales en algunos casos. Debido a la posible gravedad de estas reacciones, debe asumirse siempre que estas reacciones pueden presentarse y tomar las precauciones necesarias.

Dado que se sabe que los fármacos bloqueantes neuromusculares son capaces de inducir la 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 (ver también "Reacciones anafilácticas") cuando se administren estos fármacos.

En los estudios clínicos sólo se han observado ligeros aumentos de los niveles plasmáticos medios de histamina tras la administración rápida en bolo de 0,3 - 0,9 mg/kg de bromuro de rocuronio.

## Bloqueo neuromuscular prolongado

La reacción adversa más frecuente al grupo de fármacos bloqueantes no despolarizantes consiste en un aumento de la acción farmacológica del fármaco más allá del tiempo necesario, que puede abarcar desde la pérdida de fuerza del músculo esquelético a parálisis del músculo esquelético profunda y prolongada que provocaría una insuficiencia respiratoria o apnea.

## Miopatía

Se han comunicado casos de miopatía tras la utilización de varios fármacos bloqueantes neuromusculares en la Unidad de Cuidados Intensivos en combinación con corticosteroides (ver la sección 4.4).

## Reacciones locales en la zona de la inyección

Durante la inducción de secuencia rápida, se ha descrito dolor en el lugar de inyección, especialmente en aquellos pacientes que no han perdido completamente la conciencia y en particular, cuando se utiliza propofol como fármaco inductor. En los estudios clínicos se ha observado dolor a la inyección en el 16% de los pacientes sometidos a inducción de secuencia rápida de la anestesia con propofol y en menos del 0,5% de los pacientes sometidos a inducción de secuencia rápida de la anestesia con fentanilo y tiopental.

### 4.9. Sobredosis

En caso de sobredosificación y bloqueo neuromuscular prolongado, el paciente debe permanecer bajo ventilación mecánica y sedación. Asimismo, debe administrársele un inhibidor de la acetilcolinesterasa (ej: neostigmina, edrofonio, piridostigmina) a dosis adecuadas, hasta que inicie la recuperación espontánea. Cuando la administración de un fármaco inhibidor de la acetilcolinesterasa deja de revertir los efectos neuromusculares de Bromuro de rocuronio Inibsa, debe continuarse la ventilación hasta que se restaure la respiración espontánea. La dosificación repetida de un inhibidor de la acetilcolinesterasa puede ser peligrosa.

En estudios con animales, la depresión severa de la función cardiovascular, que finalmente deriva en colapso cardíaco, no se produjo hasta la administración de una dosis acumulativa de 750 x DE<sub>90</sub> (135 mg/kg de bromuro de rocuronio).

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos relajantes musculares de acción periférica. Otros compuestos de amonio cuaternario, código ATC: M03AC09

#### **Mecanismo de acción**

Bromuro de rocuronio Inibsa (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<sub>95</sub> 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 ½ x DE<sub>90</sub>), el inicio de la acción es más lento y la duración de la acción es más corta (13-26 minutos). Con dosis altas de 2 mg/kg, la duración clínica es de 110 minutos.

#### **Eficacia clínica y seguridad**

- **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 x DE<sub>90</sub> 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.

Dosis superiores a 1,0 mg/kg de bromuro de rocuronio no mejorará las condiciones de intubación significativamente; la duración del efecto, sin embargo, será prolongado. Dosis superiores a 4 x DE<sub>90</sub> no se han estudiado.

- **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 duración de la relajación y el tiempo de recuperación tienden a ser más cortos en niños, en comparación con lactantes y adultos.

- **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**

El uso de rocuronio en la Unidad de Cuidados Intensivos fue estudiado en dos ensayos abiertos. Un total de 95 pacientes adultos fueron tratados con una dosis inicial de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio, seguido de una infusión continua de 0,2-0,5 mg/kg /h durante la primera hora de la administración tan pronto como se recupera la altura de contracción al 10% o a reaparición de 1 a 2 contracciones en la estimulación de serie de cuatro (TOF). Las dosis se valoraron de forma individual. En las horas siguientes, las dosis se redujeron bajo monitorización regular de la estimulación TOF. Se ha investigado la administración por un período de tiempo de hasta 7 días.

Se logró el bloqueo neuromuscular adecuado, pero se observó una alta variabilidad en las tasas de infusión por hora entre los pacientes y una recuperación prolongada del bloqueo neuromuscular.

El tiempo de recuperación del ratio del tren de cuatro (TOF) a 0,7 no está correlacionado con la duración total de la perfusión de rocuronio, 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 (TOF) y la recuperación del ratio del tren de cuatro (TOF) a 0,7 varió entre 0,8 y 12,5 horas en los pacientes que no presentan fallo multiorgánico y 1,2-25,5 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 Inibsa de 0,6 - 0,9 mg/kg de Bromuro de rocuronio Inibsa, 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 administración de inhibidores de la acetilcolinesterasa, tales como neostigmina, piridostigmina o edrofonio en la reaparición de la segunda respuesta o a los primeros signos de recuperación clínica, antagonizan la acción de Bromuro de rocuronio Inibsa.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración intravenosa de una dosis en bolo única de bromuro de rocuronio, la concentración plasmática sigue tres 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 y el aclaramiento plasmático es 3,7 (3,5 - 3,9) ml/kg/min.

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, el promedio de la vida media de eliminación se prolonga 30 minutos y el aclaramiento plasmático medio se reduce 1 ml/kg/min.

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.

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 43% en heces tras 9 días. Aproximadamente el 50% se recupera en su forma inalterada.

No se detectan metabolitos en el plasma.

### **Población pediátrica**

En lactantes (3 meses a 1 año), el volumen aparente de distribución en condiciones de estado de equilibrio está aumentado, en comparación con adultos y niños (1-8 años). En niños mayores (3-8 años), la tendencia es de un mayor aclaramiento y una vida media de eliminación más corta (aproximadamente 20 minutos) en comparación con los adultos, niños más pequeños y lactantes.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y genotoxicidad.

Los estudios de carcinogenicidad no se han realizado con bromuro de rocuronio.

Solamente se observaron efectos en estudios no clínicos bajo exposiciones que superan suficientemente la exposición máxima en humanos, lo que indica que la relevancia en la práctica clínica es limitada.

No existe un modelo animal adecuado que mimetice la situación clínica de un paciente en UCI, que normalmente suele ser extremadamente compleja. Por ello, la seguridad de Bromuro de rocuronio Inibsa utilizado para facilitar la ventilación mecánica en la Unidad de Cuidados Intensivos se basa principalmente en los resultados obtenidos en estudios clínicos.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Acetato sódico, cloruro de sodio, ácido acético glacial (para el ajuste del pH), agua para preparaciones inyectables. No se añaden conservantes.

### 6.2. Incompatibilidades

Se ha documentado la incompatibilidad física de Bromuro de rocuronio Inibsa cuando se adiciona a soluciones que contienen los siguientes fármacos: anfotericina, amoxicilina, azatioprina, cefazolina, cloxacilina, dexametasona, diazepam, enoximona, eritromicina, famotidina, furosemida, succinato sódico de hidrocortisona, insulina, intralípido, metohexital, metilprednisolona, succinato sódico de prednisolona, tiopental, trimetoprim y vancomicina.

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

Si Bromuro de rocuronio Inibsa se administra a través de la misma vía de infusión previamente utilizada con otros fármacos, es importante que ésta se lave adecuadamente (por ejemplo con NaCl 0,9%) entre la administración de Bromuro de rocuronio Inibsa y fármacos con incompatibilidad demostrada o no establecida con Bromuro de rocuronio Inibsa.

### 6.3. Periodo de validez

30 meses.

Tras la dilución con soluciones para perfusión (ver la sección 6.6), se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 48 horas a 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario/administrador y normalmente no deberían superar las 24 horas a 2-8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8°C)

Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Bromuro de rocuronio Inibsa puede almacenarse durante 12 semanas de 8° a 30°C antes de la fecha de su caducidad.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación

Caja con 10 ampollas de vidrio tipo I (Ph. Eur), con 50 mg de bromuro de rocuronio/ampolla.

Caja con 10 ampollas de vidrio tipo I (Ph. Eur), con 100 mg de bromuro de rocuronio/ampolla.

### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Dado que Bromuro de rocuronio Inibsa no contiene conservantes, se recomienda desechar toda solución no utilizada.



Se han realizado estudios de compatibilidad con las siguientes soluciones de infusión. A las concentraciones de 0,5 mg/ml y 2,0 mg/ml, Bromuro de rocuronio Inibsa ha demostrado ser compatible con: NaCl al 0,9%, dextrosa al 5%, dextrosa al 5% en solución salina, agua para inyección, solución Ringer lactato y Haemaccel 35. Las soluciones deben utilizarse durante las 24 horas siguientes a su mezcla. Las soluciones no utilizadas deben desecharse.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

INIBSA HOSPITAL, S.L.U.

Ctra. de Sabadell a Granollers, km 14,5

08185 Lliçà de Vall, Barcelona (España)

**8. NUMERO(S) DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION**

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACION/REVALIDACION DE LA AUTORIZACION**

Mayo 2010

**10. FECHA DE REVISION DEL TEXTO**