

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rocuronio Kalceks 10 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 10 mg de bromuro de rocuronio.

Cada vial de 5 ml de solución contiene 50 mg de bromuro de rocuronio.

Excipiente con efecto conocido: 1 ml de solución contiene 1,64 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución transparente, incolora o amarillenta, sin partículas visibles.

pH de la solución: 3,8 a 4,2.

Osmolalidad: aproximadamente 280 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

El bromuro de rocuronio está indicado en adultos y pacientes pediátricos (desde neonatos hasta adolescentes [de 0 hasta < 18 años]) como coadyuvante de la anestesia general para facilitar la intubación traqueal durante la inducción de secuencia rutinaria y para conseguir la relajación de la musculatura esquelética en cirugía. En adultos, el bromuro de rocuronio también está indicado para facilitar la intubación traqueal durante la inducción de secuencia rápida y como coadyuvante en la unidad de cuidados intensivos (UCI) para facilitar la intubación y la ventilación mecánica.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Al igual que otros bloqueantes neuromusculares, el bromuro de rocuronio solo debe ser administrado por médicos con experiencia y familiarizados con la acción y el uso de estos medicamentos, o bajo su supervisión.

Al igual que con otros fármacos bloqueantes neuromusculares, la dosis de bromuro de rocuronio debe individualizarse para cada paciente. Cuando se determina la dosis debe tenerse en cuenta el método anestésico y la duración prevista de la cirugía, el método de sedación y la duración prevista de la ventilación mecánica, la posible interacción con otros medicamentos que se administren concomitantemente, así como el estado del paciente.

Se recomienda el uso de una técnica de monitorización neuromuscular adecuada para evaluar el bloqueo neuromuscular y su recuperación.

Los anestésicos inhalatorios potencian los efectos del bloqueo neuromuscular del bromuro de rocuronio. 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 ajustes administrando dosis de mantenimiento inferiores en intervalos

menos frecuentes o utilizando índices de perfusión inferiores de bromuro de rocuronio 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 habitual en anestesia de rutina es de 0,6 mg de bromuro de rocuronio por kg de peso corporal, y permite intubar a la mayoría de 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 durante una inducción de secuencia rápida de la anestesia, después de la cual, también se obtienen las condiciones de intubación aceptables en 60 segundos para la mayoría de los pacientes. Si se administra una dosis de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio en la inducción de secuencia rápida de la anestesia se recomienda intubar al paciente 90 segundos después de la administración del bromuro de rocuronio.

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

Dosis altas

En caso de ser necesario la elección de dosis mayores en determinados pacientes, no hay indicios en los estudios clínicos de que el uso de dosis iniciales de hasta 2 mg/kg de bromuro de rocuronio aumenten la frecuencia o la gravedad de los efectos adversos cardiovasculares. El uso de estas dosis altas de bromuro de rocuronio disminuye el tiempo de inicio de la acción y aumenta la duración de la acción (ver sección 5.1).

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada es de 0,15 mg/kg de bromuro de rocuronio. En el caso de anestesia inhalatoria prolongada la dosis debe reducirse a 0,075-0,1 mg/kg de bromuro de rocuronio. Las dosis de mantenimiento deben administrarse preferentemente cuando la altura de la respuesta contráctil a la estimulación alcance el 25 % de recuperación con respecto a la altura de la respuesta control o cuando aparezcan 2 o 3 respuestas en tren de cuatro.

Perfusión continua

Si se administra bromuro de rocuronio por perfusión 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 perfusión. La velocidad de perfusión debe ajustarse para mantener la respuesta contráctil a la estimulación al 10 % con respecto a la altura de la respuesta control o para mantener 1 o 2 respuestas a la estimulación en tren de cuatro. En adultos, la velocidad de perfusión requerida para mantener el bloqueo neuromuscular a este nivel se sitúa entre 0,3 y 0,6 mg/kg/h (300-600 microgramos/kg/h) bajo anestesia intravenosa y entre 0,3 y 0,4 mg/kg/h, bajo anestesia inhalatoria. Es esencial la monitorización continua del bloqueo neuromuscular, dado que las velocidades de perfusión requeridas varían de un paciente a otro y con el método anestésico utilizado.

Población pediátrica

Para neonatos (0 a 27 días), lactantes (28 días a 2 meses), niños pequeños (3 a 23 meses), niños (2 a 11 años) y adolescentes (12 a 17 años) la dosis recomendada de intubación durante la anestesia de rutina y el mantenimiento de la dosis son similares a las de los adultos.

Sin embargo, la duración de la acción de la dosis única de intubación será más larga en recién nacidos y lactantes que en niños (ver sección 5.1).

Para la perfusión continua en pediatría, las velocidades de perfusión, con la excepción de los niños (2 a 11 años), son las mismas que en adultos. Para niños de entre 2 y 11 años pueden hacer falta velocidades de perfusión más elevadas.

Así, se recomiendan las mismas velocidades de perfusión iniciales en niños (2 a 11 años) que en adultos y deben 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 bromuro de rocuronio en la inducción de secuencia rápida en pacientes pediátricos es limitada. Por lo tanto, no se recomienda el bromuro de rocuronio para facilitar las condiciones de intubación traqueal durante la inducción de secuencia rápida en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada y pacientes con enfermedades hepáticas y/o de las vías biliares y/o insuficiencia renal

La dosis de intubación habitual en pacientes geriátricos y en aquellos con enfermedades hepáticas y/o de las vías biliares y/o insuficiencia renal durante la anestesia rutinaria 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 en los que se prevea una prolongación de la duración de acción. Independientemente de la técnica anestésica utilizada, la dosis de mantenimiento recomendada para estos pacientes es de 0,075 a 0,1 mg/kg de bromuro de rocuronio y la velocidad de perfusión recomendada es de 0,3 a 0,4 mg/kg/h (ver “Perfusión continua”). (Ver también la sección 4.4)

Pacientes obesos y con sobrepeso

Al utilizar el bromuro de rocuronio en pacientes con sobrepeso u obesos (definidos como pacientes con un peso corporal igual o superior en un 30 % respecto al peso corporal ideal), las dosis deben reducirse teniendo en cuenta el peso corporal ideal.

Utilización en cuidados intensivos

Intubación traqueal

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

Dosis de mantenimiento

Se recomienda la utilización de una dosis de carga inicial de bromuro de rocuronio de 0,6 mg/kg, seguida de una perfusión continua tan pronto la transmisión neuromuscular alcance el 10 % de recuperación, o cuando aparezcan 1 o 2 respuestas a la estimulación en tren de cuatro. En cada paciente, la dosis debe siempre ajustarse al efecto. Se recomienda una velocidad de perfusión inicial para el mantenimiento del bloqueo neuromuscular del 80-90 % (1 o 2 respuestas a la estimulación en tren de cuatro) de 0,3 a 0,6 mg/kg/h durante la primera hora de administración y una disminución durante las siguientes 6 a 12 horas en función de la respuesta individual. A partir de entonces, la necesidad de cada dosis particular permanece relativamente constante.

En los estudios clínicos controlados se observó una amplia variabilidad de velocidades de perfusión por hora, con velocidades de perfusión medias de 0,2-0,5 mg/kg/h, dependiendo de la naturaleza y grado de la insuficiencia orgánica, medicación concomitante y características particulares de cada paciente. Para

proporcionar un control individualizado del paciente es muy recomendable la monitorización de la transmisión neuromuscular. Se ha estudiado la administración hasta un total de 7 días.

Poblaciones especiales

El bromuro de rocuronio no está recomendado para la facilitación de ventilación mecánica en cuidados intensivos en pacientes pediátricos y geriátricos debido a la falta de datos sobre la seguridad y la eficacia.

Forma de administración

El bromuro de rocuronio se administra por vía intravenosa tanto por inyección en embolada como por perfusión continua (ver sección 6.6).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al rocuronio, al ion bromuro o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dado que el bromuro de rocuronio provoca la parálisis de la musculatura respiratoria, la ventilación mecánica es necesaria para los pacientes tratados con este fármaco hasta que se restablezca una respiración espontánea aceptable. 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 técnica de la inducción de secuencia rápida.

Al igual que con otros bloqueantes neuromusculares, se ha comunicado un bloqueo neuromuscular residual para el bromuro de rocuronio. Para prevenir las complicaciones resultantes de este bloqueo neuromuscular residual se recomienda extubar solamente después de que el paciente se haya recuperado suficientemente del bloqueo neuromuscular. Los pacientes geriátricos (65 años o mayores) pueden presentar un riesgo mayor de bloqueo neuromuscular residual. También se deben considerar otros factores que puedan causar bloqueo neuromuscular residual tras la extubación en la fase postoperatoria (como las interacciones entre medicamentos o el estado del paciente). Si no se usa como parte de la práctica clínica habitual se debe considerar el uso de fármacos que reviertan el efecto, (como el sugammadex o los inhibidores de la acetilcolinesterasa) especialmente en los casos en los que es más probable que ocurra un bloqueo neuromuscular residual.

Se han notificado altas tasas de sensibilidad cruzada entre bloqueantes neuromusculares. Por lo tanto, cuando sea posible, antes de administrar bromuro de rocuronio, se debe excluir la hipersensibilidad a otros bloqueantes neuromusculares. El bromuro de rocuronio solo se utilizará cuando sea absolutamente necesario en pacientes susceptibles. Los pacientes que experimentan una reacción de hipersensibilidad bajo anestesia general deben someterse posteriormente a pruebas para detectar una posible hipersensibilidad a otros bloqueantes neuromusculares.

El rocuronio puede incrementar la frecuencia cardíaca.

En general se ha observado parálisis prolongada y/o debilidad muscular tras el uso prolongado de bloqueantes neuromusculares en la UCI. Para prevenir una posible prolongación del bloqueo neuromuscular y/o una sobredosis se recomienda encarecidamente que se monitorice la transmisión neuromuscular durante el uso de bloqueantes neuromusculares. Además, los pacientes deben recibir suficiente analgesia y sedación. Asimismo, los bloqueantes neuromusculares deben administrarse en dosis cuidadosamente ajustadas a cada paciente por, o bajo la supervisión de, profesionales clínicos expertos familiarizados con sus acciones y con las técnicas de monitorización neuromuscular apropiadas.

Se ha comunicado frecuentemente casos de miopatía tras la administración prolongada de otros bloqueantes neuromusculares no despolarizantes en la UCI en combinación con el tratamiento con corticoesteroides. Por tanto, en los pacientes que estén recibiendo fármacos bloqueantes neuromusculares y corticoesteroides debe limitarse tanto como sea posible el tiempo de uso del fármaco bloqueante neuromuscular.

Si se utiliza suxametonio para la intubación debe retrasarse la administración del bromuro de rocuronio hasta que el paciente se haya recuperado clínicamente del bloqueo neuromuscular inducido por el suxametonio.

Dado que el bromuro de rocuronio se utiliza siempre con otros fármacos y debido al riesgo de hipertermia maligna durante la anestesia, incluso en ausencia de factores desencadenantes conocidos, los médicos deben conocer los síntomas precoces, el diagnóstico confirmatorio y el tratamiento de la hipertermia maligna antes de iniciar la anestesia. Los estudios en animales han demostrado que el bromuro de rocuronio no es un factor desencadenante de la hipertermia maligna. Se han observado casos raros de hipertermia maligna con bromuro de rocuronio durante la fase de farmacovigilancia; sin embargo, la asociación causal no ha sido probada.

Los siguientes procesos pueden influir en la farmacocinética y/o farmacodinamia del bromuro de rocuronio:

Enfermedades hepáticas y/o de las vías biliares e insuficiencia renal

Como el bromuro de rocuronio se elimina a través de la orina y la bilis debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas y/o de las vías biliares y/o insuficiencia renal clínicamente importantes. En estos grupos de pacientes se ha observado una prolongación de la acción con dosis de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio.

Tiempo de circulación prolongado

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

Enfermedad neuromuscular

Al igual que otros fármacos bloqueantes neuromusculares, el bromuro de rocuronio se debe utilizar con extrema precaución en pacientes con enfermedad neuromuscular o después de una 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 grave o síndrome miasténico (Eaton-Lambert), pequeñas dosis de bromuro de rocuronio pueden presentar efectos intensos, por lo que el bromuro de rocuronio se debe dosificar de acuerdo con la respuesta.

Hipotermia

En intervenciones quirúrgicas 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.

Quemaduras

Se sabe que los pacientes con quemaduras presentan resistencia a los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes. Por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis en función de la respuesta.

Trastornos que pueden aumentar los efectos del bromuro de rocuronio

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

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos 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 sobre el bromuro de rocuronio

Efecto aumentado:

- **Los anestésicos volátiles halogenados potencian el bloqueo neuromuscular del bromuro de rocuronio. El efecto sólo es aparente con la dosis de mantenimiento (ver sección 4.2). La reversión del bloqueo con inhibidores de la anticolinesterasa también puede ser inhibida.**
- **Altas dosis de tiopental, metohexital, ketamina, fentanilo, gammahidroxibutirato, etomidato y propofol.**
- **Otros bloqueantes neuromusculares no despolarizantes.**
- **Tras intubación con suxametonio (ver sección 4.4).**
- **El uso prolongado concomitante de corticosteroides y de bromuro de rocuronio en la UCI puede producir un bloqueo neuromuscular de duración prolongada o miopatía (ver secciones 4.4 y 4.8).**

Otros medicamentos:

- **Antibióticos, como los aminoglucósidos, lincosamidas, antibióticos polipéptidos, acilaminopenicilinas, tetraciclinas, metronidazol a dosis elevadas.**
- **Diuréticos, tiamina, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), quinidina y su isómero quinina, protamina, antiadrenérgicos, sales de magnesio, bloqueantes de los canales calcio, sales de litio, anestésicos locales (lidocaína IV, bupivacaína epidural) y la administración aguda de fenitoína o de bloqueante- β .**

Se ha observado recurarización tras la administración posoperatoria de aminoglucósidos, lincosamidas, antibióticos polipeptídicos y de acilaminopenicilinas, quinidina, quinina y sales de magnesio (ver sección 4.4).

Efecto disminuido:

- **Neostigmina, edrofonio, piridostigmina, derivados de la aminopirimidina.**
- **Administración crónica previa de corticosteroides, fenitoína o carbamazepina.**
- **Norepinefrina (noradrenalina), azatioprina (sólo transitoria y un efecto limitado), teofilina, cloruro de calcio, cloruro de potasio.**

- **Inhibidores de la proteasa (gabexato, ulinastatina).**

Efecto variable:

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

Efecto del bromuro de rocuronio sobre otros medicamentos

La combinación de bromuro de rocuronio con lidocaína puede dar lugar a un inicio más rápido del efecto de la lidocaína.

Población pediátrica

No se ha realizado ningún estudio formal de interacciones farmacológicas. Las mencionadas arriba para adultos, así como sus advertencias y precauciones especiales de empleo (ver sección 4.4) son aplicables también para los pacientes pediátricos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición al bromuro de rocuronio durante el embarazo. Los estudios en animales no muestran efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. Se deberá tener cuidado al prescribir el bromuro de rocuronio a mujeres embarazadas.

Cesárea

En pacientes que se someten a cesárea, el bromuro de rocuronio puede usarse como parte de una técnica de inducción de secuencia rápida, siempre y cuando no se prevean dificultades en la intubación y se administre una dosis suficiente de anestésico, o tras la intubación facilitada con el suxametonio. Sin embargo, el bromuro de rocuronio, administrado en dosis de 0,6 mg/kg, puede no producir las condiciones necesarias para la intubación hasta 90 segundos después de la administración. El uso de esta dosis durante la cesárea ha mostrado ser seguro.

El bromuro de rocuronio no afecta al índice Apgar, al tono muscular fetal ni a 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 reversión del bloqueo neuromuscular inducido por los bloqueantes neuromusculares puede inhibirse o no ser satisfactoria en pacientes que reciban sales de magnesio para la toxemia del embarazo, puesto que las sales de magnesio potencian el bloqueo neuromuscular. Por tanto, en estas pacientes debe reducirse la dosis de bromuro de rocuronio y ajustarse a la respuesta contráctil a la estimulación.

Lactancia

Se desconoce si el bromuro de rocuronio se excreta en la leche materna humana. Los estudios en animales han mostrado que el bromuro de rocuronio se excreta en la leche materna en cantidades insignificantes.

No hay datos en humanos sobre el uso del bromuro de rocuronio durante la lactancia. El bromuro de rocuronio sólo debe administrarse en mujeres durante el periodo de lactancia cuando el médico decida que los beneficios superan a los riesgos. Después de la administración de una dosis única, se recomienda abstenerse de la siguiente lactancia durante cinco semividas de eliminación del rocuronio, es decir, durante aproximadamente 6 horas.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de este producto en la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del bromuro de rocuronio sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Puesto que el bromuro de rocuronio se utiliza como adyuvante a la anestesia general, para los pacientes ambulatorios deben tomarse las medidas de precaución habituales tras la anestesia general. No se recomienda usar maquinaria potencialmente peligrosa o conducir durante las primeras 24 horas después de la completa recuperación de la acción bloqueante neuromuscular del bromuro de rocuronio.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

La frecuencia de las reacciones adversas se clasifica en las siguientes categorías:

Poco frecuentes ($\leq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\leq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Lista tabulada de reacciones adversas

Clasificación por órganos o sistema (MedDRA)	Término preferido ¹		
	Poco frecuentes/raras ²	Muy raras	Frecuencia no conocida
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>		Hipersensibilidad Reacción anafiláctica Reacción anafilactoide Choque anafiláctico Choque anafilactoide	
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>		Parálisis flácida	
<u>Trastornos oculares</u>			Midriasis ³ Pupilas fijas ³
<u>Trastornos cardíacos</u>	Taquicardia		Síndrome de Kounis
<u>Trastornos vasculares</u>	Hipotensión	Insuficiencia circulatoria y choque Rubefacción	

<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>		<u>Broncoespasmo</u>	
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>		<u>Edema angioneurótico</u> <u>Urticaria</u> <u>Erupción cutánea</u> <u>Erupción cutánea eritomatosa</u>	
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>		<u>Debilidad muscular⁴</u> <u>Miopatía esteroidea⁴</u>	
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	<u>Ineficacia del fármaco</u> <u>Disminución del efecto del fármaco/la respuesta terapéutica</u> <u>Aumento del efecto del fármaco/la respuesta terapéutica</u> <u>Dolor en el lugar de inyección</u> <u>Reacción en el lugar de inyección</u>	<u>Edema facial</u>	
<u>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</u>	<u>Bloqueo neuromuscular prolongado</u> <u>Retraso en la recuperación de la anestesia</u>	<u>Complicaciones de las vías respiratorias por anestesia</u>	

¹ Las frecuencias son estimaciones derivadas de los informes de farmacovigilancia y datos de publicaciones.

² Los datos de farmacovigilancia no pueden proporcionar cifras precisas de la incidencia. Por esa razón, la frecuencia de las notificaciones se ha clasificado en dos categorías en vez de en cinco.

³ En el contexto de un aumento potencial de la permeabilidad o deterioro de la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE).

⁴ Tras uso prolongado en la UCI.

Anafilaxia

Aunque en muy raros casos, se han notificado reacciones anafilácticas/anafilactoides graves a los bloqueantes neuromusculares, incluido el bromuro de rocuronio, tales como: broncoespasmo, alteraciones cardiovasculares (p. ej., hipotensión, taquicardia, colapso circulatorio - choque) y alteraciones cutáneas (p. ej., angioedema, urticaria). En algunos casos, estas reacciones han sido mortales. Debido a la posible gravedad de estas reacciones, siempre debe asumirse que pueden ocurrir y tomarse las precauciones necesarias.

Dado que se sabe que los fármacos bloqueantes neuromusculares son capaces de inducir la liberación de histamina, tanto a nivel local en el lugar de inyección como de forma sistémica, siempre se tendrá presente la posibilidad de que aparezcan reacciones pruriginosas y eritematosas en el lugar de la inyección y/o reacciones histaminoides (anafilactoides) generalizadas (ver sección anterior 'reacciones anafilácticas') cuando se administren este tipo de medicamentos.

En los estudios clínicos sólo se han observado ligeros aumentos de la concentración plasmática media de histamina tras la administración en embolada de 0,3-0,9 mg/kg de bromuro de rocuronio.

Bloqueo neuromuscular prolongado

La reacción adversa más frecuente de la clase de los bloqueantes no despolarizantes deriva del aumento de su acción farmacológica más allá del tiempo necesario y abarca desde la debilidad hasta la parálisis

profunda y prolongada del músculo esquelético, lo que provocaría una insuficiencia respiratoria o una apnea.

Miopatía

Se han observado casos de miopatía después del uso de diferentes bloqueantes neuromusculares en la UCI en combinación con corticoesteroides (ver sección 4.4).

Reacciones locales en el lugar 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 por 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.

Población pediátrica

En un meta-análisis de 11 estudios clínicos en pacientes pediátricos (n = 704) tratados con bromuro de rocuronio (hasta 1 mg/kg) se observó la aparición de taquicardia como reacción adversa con una frecuencia del 1,4 %.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis y bloqueo neuromuscular prolongado, se debe continuar dando ventilación mecánica y sedación al paciente. En esta situación hay dos opciones para revertir el bloqueo neuromuscular:

- (1) En adultos, puede administrarse sugammadex para la reversión de un bloqueo intenso y profundo. La dosis de sugammadex a administrar dependerá del grado de bloqueo neuromuscular.
- (2) Se pueden administrar dosis suficientes de un inhibidor de la acetilcolinesterasa (p. ej., neostigmina, edrofonio, piridostigmina) o sugammadex, una vez que se ha iniciado la recuperación espontánea. Cuando falla la administración de un agente inhibidor de la acetilcolinesterasa en la reversión de los efectos neuromusculares del bromuro de rocuronio, se debe continuar con la ventilación mecánica hasta que se restablezca la respiración espontánea. Las dosis repetidas de un inhibidor de la acetilcolinesterasa pueden ser peligrosas.

En los estudios en animales, se dio una depresión grave de la funcionalidad cardiovascular, que acabó conduciendo a una insuficiencia cardíaca cuando se administró una dosis acumulativa de 750 x DE₉₀ (135 mg/kg bromuro de rocuronio).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Código ATC: M03AC09.

Mecanismo de acción

El bromuro de rocuronio es un fármaco bloqueante neuromuscular no despolarizante de acción intermedia con un inicio de la acción rápido y que posee todas las acciones farmacológicas características de esta clase de medicamentos (curariformes). Actúa compitiendo por los receptores colinérgicos nicotínicos en la placa motora terminal. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa, como la neostigmina, el edrofonio y la piridostigmina antagonizan esta acción.

Efectos farmacodinámicos

La DE₉₀ (dosis requerida para producir una depresión del 90 % de la respuesta contráctil del pulgar a la estimulación del nervio cubital) durante la anestesia intravenosa es aproximadamente 0,3 mg/kg de bromuro de rocuronio. La DE₉₅ en lactantes es más baja que en adultos y niños (0,25, 0,35 y 0,40 mg/kg, respectivamente).

La duración clínica (duración hasta la recuperación espontánea al 25 % de la altura de la respuesta contráctil del control) con 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio es de 30-40 minutos. La duración total (tiempo hasta la recuperación espontánea al 90 % de la altura de la respuesta contráctil del control) es de 50 minutos. El tiempo medio de recuperación espontánea desde el 25 % al 75 % de la transmisión neuromuscular (índice de recuperación) tras una dosis en embolada de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio es de 14 minutos. Con dosis bajas de 0,3-0,45 mg/kg de bromuro de rocuronio (1-1½ x DE₉₀), 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 anestesia de rutina

Dentro de los 60 segundos siguientes a la administración intravenosa de una dosis de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio (2 x DE₉₀ bajo anestesia intravenosa), se pueden alcanzar las condiciones necesarias para la intubación en prácticamente todos los pacientes. En el 80 % de estos pacientes las condiciones de intubación se consideran excelentes. Se alcanza en 2 minutos la parálisis muscular general suficiente para cualquier tipo de procedimiento. Tras la administración de 0,45 mg/kg de bromuro de rocuronio se alcanzan 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 las condiciones de intubación apropiadas dentro de los 60 segundos en el 93 % y 96 % de los pacientes, respectivamente, tras la administración de una dosis de 1,0 mg/kg de bromuro de rocuronio, considerándose excelentes el 70 % de estas condiciones. La duración clínica con esta dosis se aproxima a 1 hora, tiempo en el que el bloqueo neuromuscular se puede revertir de manera segura. Tras la administración de una dosis de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio, se alcanzan las condiciones de intubación necesarias dentro de los 60 segundos en el 81 % y el 75 % de los pacientes durante la técnica de inducción de secuencia rápida con propofol o fentanilo/tiopental, respectivamente.

Las dosis superiores a 1,0 mg/kg de bromuro de rocuronio no mejoran las condiciones de intubación de forma perceptible, aunque se prolonga la duración del efecto. No se han estudiado las dosis superiores a 4 x DE₉₀.

Población pediátrica

El tiempo medio de inicio del efecto en lactantes, niños pequeños y niños a una dosis de intubación de 0,6 mg/kg es ligeramente más corto que en adultos. La comparación entre los grupos de edad pediátrica muestra que el tiempo medio de inicio en neonatos y adolescentes (1,0 minuto) es ligeramente superior que en lactantes, niños pequeños y niños (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 que en lactantes y adultos. La comparación

entre los distintos grupos pediátricos muestra que el tiempo medio de reaparición de T₃ fue más prolongado en neonatos y lactantes (56,7 y 60,7 minutos, respectivamente) que en niños pequeños, niños y adolescentes (45,5; 37,6 y 42,9 minutos, respectivamente).

Tiempo medio (DE) de inicio del efecto y duración clínica tras una dosis inicial de intubación de 0,6 mg/kg de rocuronio* durante la anestesia (mantenimiento) con sevoflurano/óxido nitroso e isoflurano/óxido nitroso en el grupo de pacientes pediátricos (PP)

	<u>Tiempo hasta el bloqueo máximo ^{**}(min)</u>	<u>Tiempo hasta la reaparición del T₃ ^{**}(min)</u>
<u>Recién nacidos (0 a 27 días)</u> <u>n = 10</u>	<u>0,98 (0,62)</u>	<u>56,69 (37,04)</u> <u>n = 9</u>
<u>Lactantes (28 días a 2 meses)</u> <u>n = 11</u>	<u>0,44 (0,19)</u> <u>n = 10</u>	<u>60,71 (16,52)</u>
<u>Niños pequeños (3 a 23 meses)</u> <u>n = 28</u>	<u>0,59 (0,27)</u>	<u>45,46 (12,94)</u> <u>n = 27</u>
<u>Niños (2 a 11 años)</u> <u>n = 34</u>	<u>0,84 (0,29)</u>	<u>37,58 (11,82)</u>
<u>Adolescentes (12 a 17 años)</u> <u>n = 31</u>	<u>0,98 (0,38)</u>	<u>42,90 (15,83)</u> <u>n = 30</u>

* Dosis de rocuronio administrada en 5 segundos.

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

Pacientes de edad avanzada y pacientes con enfermedades hepáticas y/o de las vías biliares y/o insuficiencia renal

La duración del efecto de las dosis de mantenimiento de 0,15 mg/kg del bromuro de rocuronio pueden ser algo más larga bajo anestesia con enflurano e isoflurano en pacientes geriátricos y en pacientes con enfermedad hepática y/o renal (aproximadamente 20 minutos) que en pacientes sin alteración de la funcionalidad de los órganos excretores bajo anestesia intravenosa (aproximadamente 13 minutos) (ver sección 4.2). No se ha observado efecto acumulativo (incremento progresivo en la duración de la acción) con dosis repetidas de mantenimiento a los niveles recomendados.

Unidad de cuidados intensivos

Tras la perfusión continua en la unidad de cuidados intensivos, el tiempo para recuperar el cociente del tren de cuatro a 0,7 depende del nivel de bloqueo al final de la perfusión. Después de una perfusión continua durante 20 horas o más, la mediana del tiempo (intervalo) entre la reaparición de T₂ a la estimulación del tren de cuatro y la recuperación del cociente del tren de cuatro a 0,7 es aproximadamente de 1,5 (1-5) horas en pacientes sin insuficiencia multiorgánica y 4 (1-25) horas en pacientes con insuficiencia multiorgánica.

Cirugía cardiovascular

En pacientes que tienen programada una cirugía cardiovascular los trastornos cardiovasculares más frecuentes durante el inicio del bloqueo máximo tras recibir una dosis de 0,6-0,9 mg/kg de bromuro de rocuronio son un incremento leve y clínicamente insignificante en la frecuencia cardiaca de hasta el 9 % y un incremento en la media de la presión sanguínea arterial de hasta el 16 % de los valores control.

Reversión de la relajación muscular

La administración de inhibidores de la acetilcolinesterasa (neostigmina, piridostigmina o edrofonio) en la reaparición de T₂ o en los primeros signos de recuperación clínica antagoniza la acción del bromuro de rocuronio.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución y eliminación

Tras la administración intravenosa de una dosis única de bromuro de rocuronio en embolada, la variación de las concentraciones plasmáticas con el tiempo presenta tres fases exponenciales. En adultos sanos, la semivida de eliminación media (IC del 95 %) es 73 (66-80) minutos, el volumen (aparente) de distribución en el estado estacionario es 203 (193-214) ml/kg y el aclaramiento plasmático es 3,7 (3,5-3,9) ml/kg/min.

El bromuro de rocuronio se excreta en orina y bilis. La excreción en orina se aproxima al 40 % dentro de las 12-24 horas. Tras la inyección de una dosis de bromuro de rocuronio marcada radiactivamente, la excreción del radiofármaco es del 47 % en orina y 43 % en las heces después de 9 días. Aproximadamente el 50 % se recupera como bromuro de rocuronio.

Biotransformación

No se detectan metabolitos en el plasma.

Población pediátrica

La farmacocinética del bromuro de rocuronio se evaluó en pacientes pediátricos (n = 146) con edades comprendidas entre los 0 y los 17 años, utilizando un análisis poblacional del conjunto de datos farmacocinéticos de dos estudios clínicos con anestesia con sevoflurano (inducción) e isoflurano/óxido nítrico (mantenimiento). Se observó que todos los parámetros farmacocinéticos eran linealmente proporcionales al peso corporal, lo que se reflejaba en un aclaramiento similar ($1 \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$). El volumen de distribución (l/kg^{-1}) y la semivida de eliminación (h) decrecieron con la edad (años). Los parámetros farmacocinéticos del paciente pediátrico tipo dentro de cada grupo de edad se resumen a continuación:

Parámetros farmacocinéticos estimados (media[DE]) del bromuro de rocuronio en pacientes pediátricos tipo durante la anestesia con sevoflurano y óxido nítrico (inducción) e isoflurano/óxido nítrico (mantenimiento).

Parámetros farmacocinéticos	Edad de los pacientes				
	Lactantes recién nacidos a término (0-27 días)	Lactantes (28 días a 2 meses)	Niños pequeños (3-23 meses)	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)

Pacientes de edad avanzada y pacientes con enfermedades hepáticas y/o de las vías biliares y/o insuficiencia renal

En estudios controlados, el aclaramiento plasmático en pacientes geriátricos y en pacientes con disfunción renal estaba reducido sin alcanzar niveles estadísticos significativos en la mayoría de los estudios. En pacientes con insuficiencia hepática, la semivida de eliminación media se prolonga durante 30 minutos y el aclaramiento plasmático medio se reduce en 1 ml/kg/min (ver sección 4.2).

Unidad de Cuidados intensivos

Cuando se administra en forma de perfusión continua para facilitar la ventilación mecánica durante un periodo de 20 horas o más, la semivida de eliminación media y el volumen (aparente) medio de

distribución en el estado estacionario están incrementados. Se observó una alta variabilidad entre pacientes en estudios clínicos controlados, relacionados con la naturaleza y el grado de insuficiencia orgánica (múltiple) y las características individuales de los pacientes. Los pacientes con insuficiencia multiorgánica mostraron una semivida de eliminación media (\pm DE) de 21,5 (\pm 3,3) horas, un volumen de distribución (aparente) en el estado estacionario de 1,5 (\pm 0,8) /kg y un aclaramiento plasmático de 2,1 (\pm 0,8) ml/kg/min (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron efectos adversos en los estudios no clínicos con exposiciones que excedían lo suficiente a la máxima en el ser humano, lo que indica poca relevancia para la práctica clínica.

No existe ningún modelo animal adecuado que mimetice la situación clínica extremadamente compleja del paciente en la UCI. Por ello la seguridad del bromuro de rocuronio cuando es utilizado para facilitar la ventilación mecánica en la UCI se basa principalmente en los resultados obtenidos en los estudios clínicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Acetato de sodio trihidrato
Ácido acético glacial (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

El bromuro de rocuronio es físicamente incompatible con las soluciones de los siguientes fármacos: anfotericina, amoxicilina, azatioprina, cefazolina, cloxacilina, dexametasona, diazepam, enoximona, eritromicina, famotidina, furosemida, succinato sódico de hidrocortisona, insulina, intralipid, metohexital, metilprednisolona, succinato sódico de prednisolona, tiopental, trimetoprima y vancomicina.

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

Si se administra el bromuro de rocuronio a través de la misma línea de perfusión que otros medicamentos, es importante que la línea de perfusión se lave suficientemente (p. ej., con solución de cloruro de sodio al 0,9 %) entre la administración del bromuro de rocuronio y otros medicamentos con incompatibilidad demostrada o compatibilidad no demostrada con el bromuro de rocuronio.

6.3. Periodo de validez

Vial sin abrir: 2 años.

Tras la dilución del producto:

Después de la dilución con líquidos intravenosos (ver sección 6.6), la estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 72 horas a 30 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad

del usuario y, normalmente, no serían más prolongadas de 24 horas a una temperatura de 2 a 8 °C, a menos que la dilución se haya producido en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 °C - 8 °C). No congelar.

Conservar fuera de la nevera:

El bromuro de rocuronio también puede conservarse fuera de la nevera a una temperatura no superior a 25 °C durante un periodo máximo de 12 semanas, después del cual debe desecharse. El producto no debe volver a guardarse en la nevera una vez que ha estado fuera. El período de almacenamiento no debe exceder el periodo de validez.

Para las condiciones de conservación tras la dilución o la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

5 ml de solución envasada en viales de vidrio incoloro (tipo I), con tapón de goma de bromobutilo y cierre de aluminio *flip-off*.

Tamaño del envase: 10 viales.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Rocuronio Kalceks en concentraciones nominales de 0,5 mg/ml y 2,0 mg/ml es compatible con una solución de cloruro sódico al 0,9 %, solución de dextrosa al 5 %, solución de dextrosa al 5 % en solución salina, agua estéril para preparaciones inyectables y solución de lactato de Ringer. Las soluciones deben utilizarse por completo durante las 24 horas siguientes a su mezcla.

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

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Letonia

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Mayo 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios <http://www.aemps.gob.es>.