

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de Rocuronio Hikma contiene 10 mg de bromuro de rocuronio.
Cada vial de 5 ml contiene 50 mg de bromuro de rocuronio.

Excipientes con efecto conocido: Cada ml de Rocuronio Hikma contiene sodio (aprox. 2,1 mg). Cada vial de 5 ml contiene sodio (aprox. 10,5 mg).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.
pH: 3,8 – 4,2
Osmolaridad: 280 – 320 mOsm/kg

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Rocuronio Hikma 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 durante la secuencia de inducción rutinaria, y para conseguir la relajación de la musculatura esquelética en cirugía. En adultos, Rocuronio Hikma está también indicado como coadyuvante en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (ej. para facilitar la intubación) para uso a corto plazo.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Al igual que otros fármacos bloqueantes neuromusculares, Rocuronio Hikma sólo deber ser administrado por, o bajo supervisión de médicos expertos familiarizados con las acciones y usos de estos medicamentos.

Al igual que con otros fármacos bloqueantes neuromusculares, la dosis de Rocuronio Hikma 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 de inhalación potencian los efectos del bloqueo neuromuscular de Rocuronio Hikma. Esta potenciación resulta clínicamente relevante en el transcurso de la anestesia, cuando los fármacos volátiles han alcanzado las concentraciones tisulares requeridas. En consecuencia, deben realizarse ajustes, administrando dosis de mantenimiento inferiores en intervalos menos frecuentes o utilizando índices de perfusión inferiores de Rocuronio Hikma 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 de rutina es de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio, después se establecen las condiciones adecuadas intubar a la mayoría de los pacientes en 60 segundos en casi todos los pacientes. Se recomienda una dosis de 1,0 mg/kg de bromuro de rocuronio para facilitar las condiciones de intubación traqueal durante inducción de secuencia rápida de la anestesia, después de la cual también se establecen las condiciones de intubación adecuadas a la mayoría de los pacientes en 60 segundos. Si se administra una dosis de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio en inducción de secuencia rápida de la anestesia, se recomienda intubar al paciente 90 segundos después de la administración de bromuro de rocuronio.

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

Dosis Altas

Si hay una razón para la selección de dosis mayores en pacientes individuales, no hay ningún dato de los ensayos clínicos que indiquen que la utilización de dosis inicial de hasta 2 mg/kg de bromuro de rocuronio se asocie con una mayor frecuencia o gravedad de los efectos cardiovasculares. El uso de estas dosis altas de bromuro de rocuronio disminuye el tiempo de inicio 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 contracción alcance el 25 % de recuperación, o cuando aparezcan 2 o 3 respuestas al tren de cuatro estimulaciones.

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 una respuesta de contracción al 10% de la altura de contracción control o para mantener 1 o 2 respuestas a la estimulación en tren de cuatro. En adultos con anestesia intravenosa, el índice de perfusión requerido para mantener el bloqueo neuromuscular a estos índices de nivel se sitúa entre 0,3 - 0,6 mg/kg/h. (300-600 microgramos/kg/h) y bajo anestesia inhalatoria el índice de perfusión se sitúa entre 0,3 - 0,4 mg/kg/h. 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.

Dosificación en pacientes pediátricos:

Para neonatos (0 -27 días), lactantes (28 días - 2 meses), niños pequeños (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 acción de la dosis única de intubación será más prolongada en neonatos 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 (2-11 años), son las mismas que en adultos. Para niños (2-11 años) pueden hacer falta velocidades de perfusión más elevadas.

Se recomiendan las mismas velocidades de perfusión iniciales en niños (2-11 años) que en adultos y después deben ajustarse para mantener una respuesta de contracción 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.

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 rutinaria es de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio. Se debe considerar una dosis de 0,6 mg/kg para la inducción de secuencia rápida de la anestesia en pacientes en los que se espera una duración prolongada de la 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 perfusión recomendada es 0,3-0,4 mg/kg/h (ver también el apartado de "Perfusión continua" y "sección 4.4").

Dosificación en pacientes obesos y con sobrepeso:

Al utilizar bromuro de rocuronio 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 teniendo en cuenta el peso corporal ideal.

Utilización en cuidados intensivos

Intubación traqueal

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

Dosificación de mantenimiento

Se recomienda el uso de una dosis de carga inicial de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio, seguida de una infusión continua tan pronto como la altura de la contracción se recupere al 10% o tras la reaparición de 1 a 2 contracciones para el tren de cuatro estimulaciones. La dosis siempre debe ajustarse al efecto en el paciente individual. La velocidad de perfusión inicial recomendada para el mantenimiento de un bloqueo neuromuscular del 80-90% (1 a 2 contracciones para la estimulación de TOF) en pacientes adultos es de 0,3-0,6 mg/kg/h durante la primera hora de administración, y deberá disminuirse durante las siguientes 6-12 horas, según la respuesta individual. A partir de entonces, las necesidades de dosis individuales se mantienen relativamente constantes.

En estudios clínicos controlados se ha encontrado una gran variabilidad entre pacientes en las velocidades de infusión por hora, con velocidades medias de infusión por hora que oscilan entre 0,2 y 0,5 mg/kg/h, según la naturaleza y el grado de insuficiencia(s) orgánica(s), la medicación concomitante y las características individuales del paciente. Para proporcionar un control óptimo del paciente individual, se recomienda encarecidamente la monitorización de la transmisión neuromuscular. Se ha investigado la administración hasta 7 días.

Poblaciones especiales

No se recomienda Rocuronio Hikma para facilitar la ventilación mecánica en cuidados intensivos en pacientes pediátricos y geriátricos debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

Método de administración

Rocuronio Hikma se administra por vía intravenosa tanto por inyección en bolo como por perfusión continua (ver sección 6.6).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al rocuronio o al ion bromuro o a cualquiera 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 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.

Como con otros agentes bloqueantes neuromusculares, se ha comunicado curarización residual para rocuronio. Para prevenir las complicaciones resultantes de la curarización residual, se recomienda extubar solamente después de que el paciente se haya recuperado suficientemente del bloqueo neuromuscular. Los pacientes geriátricos (65 años o más) pueden tener un mayor riesgo de bloqueo neuromuscular residual. Otros factores que pueden causar curarización residual tras la extubación en la fase posoperativa (como las interacciones de medicamentos o la condición del paciente) también deben tenerse en cuenta. Si no se usa como parte de la práctica clínica estándar, se debe considerar el uso de un agente reversible, (tal como sugammadex o inhibidores de la acetilcolinesterasa) especialmente en los casos en los que es más probable que ocurra una curarización residual.

Se han informado altas tasas de sensibilidad cruzada entre agentes bloqueadores neuromusculares. Por tanto, siempre que sea posible, antes de administrar rocuronio, debe excluirse la hipersensibilidad a otros agentes bloqueadores neuromusculares. Rocuronio Hikma solo debe usarse cuando sea absolutamente esencial en pacientes susceptibles. Los pacientes que experimentan una reacción de hipersensibilidad bajo anestesia general deben ser evaluados posteriormente para detectar hipersensibilidad a otros bloqueadores neuromusculares.

El rocuronio puede aumentar la frecuencia cardíaca.

En general se ha observado bloqueo neuromuscular prolongado 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 sobredosificación se recomienda altamente que se monitorice la transmisión neuromuscular durante el uso de relajantes musculares. 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 efectos y con técnicas de monitorización neuromuscular apropiadas.

Se ha comunicado regularmente miopatía tras el uso prolongado de terapias con bloqueadores neuromusculares no despolarizantes y corticosteroides en la UCI. Por lo tanto, en los pacientes que se les administra bloqueadores neuromusculares no despolarizantes y corticosteroides, el periodo de uso debe ser reducido lo máximo posible.

Si se utiliza suxametonium para la intubación, la administración de Rocuronio Hikma debe ser retrasada hasta que el paciente se haya recuperado clínicamente del bloqueo neuromuscular inducido por suxametonium.

Dado que bromuro de rocuronio siempre se utiliza con otros medicamentos y debido al riesgo de hipertermia maligna durante la anestesia, incluso en ausencia de factores desencadenantes conocidos, los médicos deben ser conscientes de los primeros síntomas, del diagnóstico de confirmación y del tratamiento de la hipertermia maligna antes del inicio de la anestesia. Los estudios en animales manifiestan 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 farmacovigilancia; sin embargo, la asociación causal no ha sido probada.

Las siguientes condiciones pueden influir en la farmacocinética y/o farmacodinamia de Rocuronio Hikma:

Enfermedades hepáticas y/o del tracto biliar e insuficiencia renal

El bromuro de rocuronio se excreta en orina y bilis, por lo tanto, debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas y/o del tracto biliar y/o insuficiencia renal clínicamente significativas. En estos grupos de pacientes se ha observado una prolongación del efecto con dosis de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio.

Tiempo de circulación prolongado

Las condiciones asociadas con un tiempo de circulación prolongado, tales como enfermedades cardiovasculares, edad avanzada y estado edematoso que producen un aumento del volumen de distribución, pueden contribuir a retrasar el comienzo del efecto. La duración del efecto puede también prolongarse debido a una disminución del aclaramiento plasmático.

Enfermedad neuromuscular

Al igual que otros fármacos bloqueantes neuromusculares, Rocuronio Hikma 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 Rocuronio Hikma pueden presentar efectos intensos, por lo cual este debe ser dosificado de acuerdo a la respuesta.

Hipotermia

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

Obesidad

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

Quemaduras

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

Condiciones que pueden aumentar los efectos de Rocuronio Hikma

Hipocalcemia (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 23 mg de sodio (1 mmol) por vial; 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 fármacos en Rocuronio Hikma

Efecto aumentado:

- Anestésicos volátiles halogenados potencian el bloqueo neuromuscular de Rocuronio Hikma. El efecto sólo es aparente con la dosis de mantenimiento (ver también la sección 4.2). La reversión del bloqueo con inhibidores acetilcolinesterasa también puede ser inhibida.
- Tras intubación con suxametonio (ver sección 4.4).
- El uso prolongado concomitante de corticosteroides y de Rocuronio Hikma en la UCI puede producir un bloqueo neuromuscular de duración prolongada o miopatía (ver secciones 4.4 y 4.8).

Otros fármacos:

- Antibióticos: aminoglicósidos, lincosamida, antibióticos polipéptidos, antibióticos acilaminopenicilinas.
- Diuréticos, quinidina y su isómero quinina, protamina, 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 β -bloqueantes.

Se ha comunicado una recurarización tras la administración posoperativa de aminoglicósido, lincosamida, polipéptido y antibióticos acilaminopenicilinas, quinidina, quinina y sales de magnesio (ver sección 4.4).

Efecto disminuido:

- Administración previa crónica de fenitoína o carbamazepina.
- Cloruro de calcio, cloruro de potasio.
- Inhibidores de la proteasa (gabexato, ulinastatina)

Efecto variable:

- La administración de otros agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes en combinación con Rocuronio Hikma 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 Rocuronio Hikma puede producir la potenciación o la atenuación del efecto bloqueador neuromuscular de rocuronio.

Efecto de Rocuronio Hikma sobre otros fármacos:

- Rocuronio Hikma 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 para adultos y las advertencias y precauciones especiales de empleo (ver sección 4.4) también deben tenerse en cuenta en los pacientes pediátricos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos clínicos disponibles sobre la exposición al bromuro de rocuronio durante el embarazo. Los estudios en animales no manifiestan efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrio/fetal, parto o evolución posparto. Debería prestarse atención en la prescripción de Rocuronio Hikma a mujeres embarazadas.

Cesárea

Bromuro de rocuronio 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. Sin embargo, Rocuronio Hikma administrado a dosis de 0,6 mg/kg puede no producir las condiciones adecuadas para la intubación tras 90 segundos de la administración. Esta dosis ha demostrado ser segura en mujeres embarazadas intervenidas por cesárea. Rocuronio Hikma no afecta al índice Apgar, ni al tono muscular fetal ni a la adaptación cardiorrespiratoria. A partir del muestreo de la sangre del cordón umbilical se hace

aparente que se da un paso transplacentario sólo limitado, que no conduce a la observación de reacciones adversas clínicas en el recién nacido.

Nota 1: se han investigado dosis de 1,0 mg/kg durante la inducción de secuencia rápida de anestesia, pero no en pacientes en 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 Rocuronio Hikma debe reducirse y ajustarse cuidadosamente a la respuesta neuromuscular.

Lactancia

Se desconoce si hay excreción de bromuro de rocuronio en la leche materna en humanos. Estudios en animales han mostrado que el bromuro de rocuronio se excreta en leche materna en cantidades insignificantes.

Niveles insignificantes de bromuro de rocuronio se han encontrado en leche de ratas en periodo de lactancia. No existen datos de uso de bromuro de rocuronio en humanos durante la lactancia. Rocuronio Hikma debe darse en mujeres durante el periodo de lactancia sólo 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 de rocuronio, es decir, durante aproximadamente 6 horas.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dado que Rocuronio Hikma 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

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son dolor/reacción alrededor del lugar de la inyección, cambios en las funciones vitales y bloqueo neuromuscular prolongado. Los efectos secundarios graves más frecuentes registrados en el periodo de vigilancia durante la comercialización son “reacciones anafilácticas y anafilactoides” y síntomas asociados. Ver también las explicaciones a continuación de la tabla.

Lista tabulada de reacciones adversas

Clasificación órgano-sistema (MedDRA)	Término preferente ¹		
	Poco frecuente/raro ² (<1/100, >1/10.000)	Muy raro (<1/10.000)	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad Reacción anafiláctica Reacción anafilactoide Shock anafiláctico Shock anafilactoide	
Trastornos del sistema nervioso		Parálisis flácida	
Trastornos cardíacos	Taquicardia		Síndrome de Kounis
Trastornos vasculares	Hipotensión	Colapso circulatorio y shock Rubefacción	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo	

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Edema angineurótico Urticaria Erupción Erupción eritematosa	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Pérdida de fuerza muscular ³ Miopatía esteroidea ³	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fármaco ineficaz Efecto/Respuesta terapéutica del fármaco disminuida Efecto/Respuesta terapéutica del fármaco aumentada Dolor en la zona de inyección Reacción en la zona de inyección	Edema de cara	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Bloqueo neuromuscular prolongado Recuperación retardada de la anestesia		

¹ Las frecuencias son estimaciones derivadas de los informes de farmacovigilancia y de la literatura general

² 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.

³ Tras uso prolongado en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Anafilaxis

Aunque en raros casos, se han registrado reacciones graves anafilácticas a los agentes bloqueadores neuromusculares, incluyendo Rocuronio Hikma. Estas reacciones anafilácticas / anafilactoides son: broncoespasmo, alteraciones cardiovasculares (p. ej., hipotensión, taquicardia, colapso circulatorio - shock), y cambios cutáneos (p. ej., angioedema, urticaria). Estas reacciones, en algunos casos, han sido fatales. Debido a la posible gravedad de estas reacciones, se debe asumir que pueden ocurrir y se deben tomar siempre las precauciones necesarias.

Como se sabe que los agentes neuromusculares son capaces de inducir la liberación de histamina tanto local como sistémicamente, la posible aparición de picor y reacción eritematosa en el lugar de la inyección y/o reacciones histaminoides generalizadas (anafilactoides) (ver arriba también reacciones anafilactoides) debe considerarse siempre cuando se administran estos fármacos.

En estudios clínicos tan solo se ha observado un ligero incremento del nivel plasmático medio de histamina tras la administración de un bolus rápido de 0,3 - 0,9 mg/kg de bromuro de rocuronio.

Bloqueo neuromuscular prolongado

La reacción adversa más frecuente a agentes bloqueantes no despolarizantes como grupo, consiste en una extensión de la acción farmacológica del fármaco 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.

Miopatía

Se ha observado miopatía después del uso de varios agentes bloqueadores neuromusculares en la UCI en combinación con corticosteroides (ver sección 4.4).

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.

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 las 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 del 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 (profundo). La dosis de sugammadex a administrar dependerá del grado de bloqueo neuromuscular. (2) Se puede administrar un inhibidor de acetilcolinesterasa (ej. neostigmina, edrofonium, piridostigmina) o sugammadex, una vez que se ha iniciado la recuperación espontánea y debe ser administrado a dosis adecuadas. Cuando falla la administración de un agente inhibidor de acetilcolinesterasa en la reversión de los efectos neuromusculares de Rocuronio Hikma, 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 ED₉₀ (135 mg/kg bromuro de rocuronio).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: relajantes musculares, agentes de acción periférica, otros componentes amonio cuaternarios.

Código ATC: M03AC09

Mecanismo de acción

Rocuronio Hikma (bromuro de rocuronio) es un agente 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 colinoreceptores nicotínicos en la placa motora. Los inhibidores de acetilcolinesterasa como la neostigmina, el edrofonio y la piridostigmina antagonizan esta acción.

Farmacodinamia

El ED₉₀ (dosis requerida para producir una depresión del 90 % de la transmisión neuromuscular del pulgar para estimular el nervio ulnar) durante la anestesia equilibrada es aproximadamente 0,3 mg/kg de bromuro de rocuronio. La ED₉₅ en bebés 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 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 recuperación espontánea desde el 25 % al 75 % de la transmisión neuromuscular (índice de recuperación) tras una dosis de bolus 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 ED90), el inicio de la acción es más lento y la duración de la acción es más corta (13 – 26 min.). 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 ED₉₀ bajo anestesia intravenosa), se pueden alcanzar las condiciones de intubación adecuadas en prácticamente todos los pacientes. En el 80% de estos pacientes las condiciones de intubación se consideran excelentes. Se establece en dos minutos la parálisis muscular general adecuada para cualquier tipo de procedimiento. Tras la administración de 0,45 mg/kg de bromuro de rocuronio, se alcanzan condiciones de intubación aceptables después de 90 segundos.

Inducción de secuencia rápida

Durante la inducción de secuencia rápida de la anestesia con propofol o fentanil/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. De estos, el 70 % se consideran excelentes. La duración clínica con esta dosis se aproxima a 1 hora, tiempo al cual 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 adecuadas 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.

Población pediátrica

El tiempo medio de aparición en bebés, niños pequeños y niños con una dosis de intubación de 0,6 mg/kg es ligeramente más corto que en adultos. La comparación dentro de los grupos de edad pediátrica mostró que el tiempo medio de aparición en recién nacidos y adolescentes (1,0 min.) Es ligeramente más largo que en bebés, niños pequeños y niños (0,4, 0,6 y 0,8 min, respectivamente). La duración de la relajación y el tiempo de recuperación tienden a ser más cortos en los niños en comparación con los bebés y los adultos. La comparación dentro de los grupos de edad pediátrica demostró que el tiempo medio hasta la reaparición de T₃ se prolongó en neonatos y lactantes (56,7 y 60,7 min., respectivamente) en comparación con niños pequeños, niños y adolescentes (45,4, 37,6 y 42,9 min., respectivamente).

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

	Tiempo hasta el bloqueo máximo **(min)	Tiempo de reaparición de T3 **(min)
Neonatos (0-27 días) n=10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
Lactantes (28 días-2 meses) n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52)
Niños pequeños (3-23 meses) n=28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n=27
Niñas (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 base de intubación de rocuronio.

Pacientes geriátricos y pacientes con enfermedad hepática y/o biliar 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 largas 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 las funciones 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 de mantenimiento repetitivo a los niveles recomendados.

Cuidados intensivos

Se estudió el uso de rocuronio en la Unidad de Cuidados Intensivos, el tiempo para recuperar el tren de cuatro a 0,7 no está relacionado con la duración total de la perfusión de rocuronio. Después de una perfusión continua durante 20 horas o más el tiempo medio (rango) entre el retorno de T2 al tren de cuatro y la recuperación del tren de cuatro a 0,7 aproximadamente 1,5 (1-5) horas en pacientes sin insuficiencia de múltiples órganos y 4 (1-25) horas en pacientes con insuficiencia de múltiples órganos.

Cirugía cardiovascular

En pacientes que tienen programada una cirugía cardiovascular los cambios cardiovasculares más comunes 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 e insignificante en la frecuencia cardíaca de hasta un 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 los inhibidores de la acetilcolinesterasa (neostigmina, piridostigmina o edrofonio), en la reaparición de T2 o en los primeros signos de recuperación clínica, antagonizan la acción de Rocuronio Hikma.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración intravenosa de una sola dosis en forma de bolus de bromuro de rocuronio, el curso del tiempo de las concentraciones plasmáticas sucede en tres fases exponenciales. En adultos normales, la semivida de eliminación media (95% CI) 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 marcada radiactivamente de bromuro de rocuronio, la excreción de la radiación es del 47% en orina y 43% en las heces después de 9 días. Aproximadamente el 50% se recupera como bromuro de rocuronio. No se detectan metabolitos en plasma.

Población pediátrica

La farmacocinética del bromuro de rocuronio en pacientes pediátricos (n = 146) con edades comprendidas entre 0 y 17 años se evaluó mediante un análisis poblacional de los conjuntos de datos farmacocinéticos combinados de dos ensayos clínicos bajo anestesia con sevoflurano (inducción) e isoflurano / óxido nitroso (mantenimiento). Se encontró que todos los parámetros farmacocinéticos eran linealmente proporcionales al peso corporal ilustrado por un aclaramiento similar (1.hr-1.kg-1). El volumen de distribución (l.kg-1) y la vida media de eliminación (h) disminuyen con la edad (años). Los parámetros farmacocinéticos de la pediatría típica dentro de cada grupo de edad se resumen a continuación:

Parámetros farmacocinéticos estimados (media [DE]) del bromuro de rocuronio en pacientes pediátricos típicos durante el sevoflurano y el óxido nitroso (inducción) y el isoflurano / óxido nitroso (anestesia de mantenimiento):

Parámetros PK	Rango de edad de los pacientes				
	Neonatos (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 geriátricos y pacientes con enfermedad hepática y/o del tracto biliar y/o insuficiencia renal

En estudios de control, el aclaramiento plasmático en pacientes geriátricos y en pacientes con disfunción renal está reducido sin alcanzar niveles estadísticos significativos en la mayoría de los estudios. En pacientes con alteraciones hepáticas, la semivida de eliminación media se prolonga durante 30 minutos y el aclaramiento plasmático se reduce en 1 ml/kg/min (ver también 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 estadio estacionario están incrementados. Se encontró una alta variabilidad entre pacientes en estudios clínicos controlados, relacionados con la naturaleza y la extensión de insuficiencia de órganos (múltiple) y las características individuales de los pacientes. En pacientes con insuficiencia de órganos múltiple se encontró una semivida de eliminación media (\pm SD) de 21,5 (\pm 3,3) horas, un volumen de distribución (aparente) en el estadio estacionario de 1,5 (\pm 0,8) l/kg y un aclaramiento plasmático de 2,1 (\pm 0,8) ml/kg/min. (ver también sección 4.2)

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos en los estudios no clínicos se observaron solo a exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición humana máxima, lo que indica poca relevancia para el uso clínico.

No existe un modelo animal adecuado para imitar la situación clínica generalmente extremadamente compleja del paciente de la UCI. Por tanto, la seguridad de Rocuronio Hikma cuando se utiliza para facilitar la ventilación mecánica en la Unidad de Cuidados Intensivos se basa principalmente en los resultados obtenidos en los estudios clínicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Rocuronio Hikma contiene los siguientes excipientes:

- Acetato sódico trihidrato
- Cloruro sódico
- Hidróxido sódico (para ajustar pH)
- Ácido acético (para ajustar pH)
- Agua para inyectable

No se ha añadido ningún conservante.

6.2. Incompatibilidades

Se ha documentado incompatibilidad física para Rocuronio Hikma cuando se añade a soluciones que contienen las siguientes sustancias activas: amfotericina, amoxicilina, azatioprina, cefazolina, cloxacilina, dexametasona, diazepam, enoximona, eritromicina, famotidina, furosemida, hidrocortisona succinato de sodio, insulina, intralipid, metohexital, metilprednisolona, prednisolona succinato de sodio, tiopental, trimetoprima y vancomicina.

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

Si se administra Rocuronio Hikma a través de la misma línea de perfusión que otros medicamentos, es importante que la línea de perfusión se lave adecuadamente (ej. con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución) entre la administración de Rocuronio Hikma y otros medicamentos para los cuales se ha demostrado incompatibilidad con Rocuronio Hikma o para los cuales no se ha demostrado compatibilidad con Rocuronio Hikma.

6.3. Periodo de validez

Vial sin abrir: 2 años siempre que se conserve en las condiciones prescritas (ver Precauciones especiales de conservación). La fecha mencionada en la caja y en la etiqueta del vial es la fecha de caducidad; esta es la fecha hasta la cual Rocuronio Hikma puede usarse.

Después de la primera apertura:

Dado que Rocuronio Hikma no contiene conservantes, la solución debe utilizarse inmediatamente después de abrir el vial.

Periodo de validez del medicamento diluido (ver sección 6.6), se ha demostrado estabilidad en uso química y física después de la dilución con fluidos de perfusión durante 24 horas a temperatura ambiente (15°C - 25°C). Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación previos a su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 24 horas a 2 °C - 8 °C.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 °C - 8 °C).

Conservarse fuera de la nevera

Este medicamento puede conservarse a una temperatura no superior a 25 °C durante un periodo máximo de 16 semanas, después del cual debe ser desechado. Una vez fuera de la nevera, el producto no debe devolverse a la misma.

El período de almacenaje no debe superar la fecha de caducidad.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio de 5 ml tipo I transparentes e incoloros, cerrados con tapón de goma y cápsula flip-off. La goma del tapón del vial no contiene látex.

Formato:

Envases de 10 viales

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se han realizado estudios de compatibilidad de bromuro de rocuronio con los siguientes fluidos de perfusión: en concentraciones nominales de 1 mg/ml Rocuronio Hikma es compatible con: solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%), dextrosa 5%, dextrosa salina 5%, agua para inyectables, y solución de Ringer Lactato. La administración debe empezar inmediatamente tras la mezcla y debe ser completada antes de 24 horas.

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.

Estrada do Rio da Mó, nº8, 8A, 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2021