

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Brometo de Rocurónio B. Braun 10 mg/ml solução injetável ou para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml da solução injetável ou para perfusão contém 10 mg de brometo de rocurónio.

Cada ampola de 5 ml contém 50 mg de brometo de rocurónio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável ou para perfusão.

Solução límpida, incolor a amarelo-acastanhado pálido.

pH da solução: 3,8 a 4,2

Osmolalidade: 270-310 mOsmol/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O brometo de rocurónio está indicado em adultos e doentes pediátricos (desde recém-nascidos de termo a adolescentes, 0 a < 18 anos) como adjuvante na anestesia geral para facilitar a intubação endotraqueal, durante a indução de sequência de rotina e para proporcionar um relaxamento da musculatura esquelética durante a cirurgia.

Em adultos, o brometo de rocurónio está também indicado para facilitar a intubação endotraqueal durante a indução de sequência rápida e como adjuvante na unidade de cuidados intensivos (UCI) para facilitar a intubação e ventilação mecânica, numa utilização de curta duração.

Ver também a secção 4.2 e 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tal como com as outras substâncias bloqueadoras neuromusculares, a dose do brometo de rocurónio deve ser individualizada para cada doente. O método anestésico utilizado e a duração prevista para a intervenção cirúrgica, o método de sedação e a duração prevista da ventilação mecânica, a possível interação com outros medicamentos administrados concomitantemente e o estado do doente, são fatores que devem ser tomados em consideração na determinação da dose.

Recomenda-se o uso de uma técnica de monitorização neuromuscular apropriada para avaliar o bloqueio neuromuscular e a recuperação.

Intervenções Cirúrgicas

Os anestésicos administrados por inalação potenciam os efeitos de bloqueio neuromuscular do brometo de rocurónio. Esta potenciação torna-se clinicamente relevante no decurso da anestesia, quando uma determinada concentração de agentes voláteis é atingida. Consequentemente, devem ser feitos ajustes administrando menores doses de manutenção em intervalos maiores ou, reduzindo a velocidade de perfusão de brometo de rocurónio durante intervenções cirúrgicas de longa duração (mais do que 1 hora) sob anestesia de inalação.

Adultos

Nos doentes adultos, as doses de brometo de rocurónio recomendadas podem servir como orientação para a intubação endotraqueal e para o relaxamento muscular em intervenções cirúrgicas de curta ou longa duração e para utilização na UCI. Este medicamento destina-se apenas a uso único.

Intubação Endotraqueal:

A dose padrão na intubação durante a anestesia de rotina é de 0,6 mg de brometo de rocurónio por kg de peso corporal, após a qual se estabelecem condições de intubação adequadas em praticamente todos os doentes, dentro de 60 segundos.

Recomenda-se o uso de uma dose de 1,0 mg de brometo de rocurónio por kg de peso corporal para facilitar as condições de intubação endotraqueal durante a indução de sequência rápida da anestesia, após a qual se estabelecem também condições de intubação adequadas em praticamente todos os doentes, dentro de 60 segundos. Caso se utilize uma dose de 0,6 mg de brometo de rocurónio por kg de peso corporal na indução de sequência rápida, recomenda-se a intubação do doente 90 segundos após a administração de brometo de rocurónio.

Dose de manutenção:

A dose de manutenção recomendada é de 0,15 mg de brometo de rocurónio por kg de peso corporal. No caso de se usar uma anestesia de inalação de longa duração, esta dose deve ser reduzida para 0,075 - 0,1 mg de brometo de rocurónio por kg de peso corporal.

A dose de manutenção deve ser administrada quando a contração tiver recuperado para 25% do controlo, ou quando tiverem ocorrido 2 a 3 respostas à estimulação train of four (TOF).

Perfusão contínua:

Se o brometo de rocurónio for administrado por perfusão contínua, recomenda-se a administração de uma dose de carga de 0,6 mg de brometo de rocurónio por kg de peso corporal, e quando o bloqueio neuromuscular começa a recuperar inicia-se a administração por perfusão contínua. A velocidade de perfusão deve ser ajustada para manter a resposta de contração a 10% do controlo ou para manter 1 a 2 respostas à estimulação train of four.

Em adultos sob anestesia intravenosa, a velocidade de perfusão necessária para manter o bloqueio neuromuscular a este nível varia entre 0,3 - 0,6 mg/kg/h. Sob anestesia por inalação a velocidade de perfusão situa-se entre 0,3 - 0,4 mg/kg/h.

É essencial uma monitorização contínua do bloqueio neuromuscular, uma vez que, a velocidade de perfusão varia de doente para doente e com o método de anestesia usado.

Dosagem em doentes grávidas:

Nas mulheres submetidas a cesariana, recomenda-se o uso de uma dose de apenas 0,6 mg de brometo de rocurónio por kg de peso corporal, dado que não existem dados clínicos sobre a utilização de 1,0 mg/kg neste grupo de doentes.

A reversão do bloqueio neuromuscular induzida por agentes bloqueadores neuromusculares pode encontrar-se inibida ou revelar-se insatisfatória em doentes sujeitos a sais de magnésio para a toxemia da gravidez, uma vez que estes sais aumentam o bloqueio neuromuscular. Nestes doentes a dose de rocurónio deve ser reduzida e o medicamento titulado através da sua resposta.

População pediátrica

Nos recém-nascidos (0-27 dias), bebés (28 dias a 2 meses), crianças com menos de 2 anos (3 meses a 23 meses), crianças (2 - 11 anos) e adolescentes (12 - 17 anos), a dose de intubação recomendada durante a anestesia de rotina, bem como a dose de manutenção são semelhantes às utilizadas no adulto.

No entanto, a duração da ação da dose de intubação única será mais prolongada em recém-nascidos e em crianças até 2 anos do que em crianças mais velhas (ver secção 5.1).

Na perfusão contínua em pediatria, as velocidades de perfusão, exceto nas crianças, são iguais às do adulto. Nas crianças podem ser necessárias velocidades de perfusão mais elevadas.

Assim, para crianças são recomendadas as mesmas velocidades de perfusão iniciais, que para os adultos, devendo ser ajustadas no decurso da cirurgia de forma a manter a resposta de contração a 10% do controlo ou a manter 1 ou 2 respostas à estimulação TOC (train of four)

A experiência com o brometo de rocurónio na indução de sequência rápida em doentes pediátricos é limitada. O brometo de rocurónio, não se encontra portanto recomendado na facilitação da intubação endotraqueal em condições de sequência rápida nos doentes pediátricos.

Doentes idosos e indivíduos com doença hepática e/ou do trato biliar e/ou com insuficiência renal:

A dose de intubação padrão em geriatria e em indivíduos com doença hepática e/ou do trato biliar e/ou com insuficiência renal durante a anestesia de rotina é de 0,6 mg de brometo de rocurónio por kg de peso corporal. A dose recomendada na indução anestésica de sequência rápida em doentes nos quais se prevê um prolongamento da duração de ação é de 0,6 mg/kg, no entanto as condições adequadas à intubação podem não ser estabelecidas durante 90 segundos, após a administração do brometo de rocurónio. Independentemente da técnica de anestesia utilizada, a dose de manutenção recomendada para estes doentes é de 0,075 - 0,1 mg de brometo de rocurónio por kg de peso corporal e a velocidade de perfusão recomendada é de 0,3 - 0,4 mg/kg/h (Ver também a Perfusão contínua).

Doentes com excesso de peso e obesos:

Quando usado em doentes com excesso de peso ou obesos (definidos como doentes com um peso corporal 30% ou superior ao peso corporal ideal) as doses devem ser

reduzidas tendo em consideração a massa corporal desprovida da componente lipídica (Lean body mass).

Intervenção na Unidade de Cuidados Intensivos

Intubação endotraqueal:

Na intubação endotraqueal devem ser usadas as doses acima descritas para "Intervenções cirúrgicas".

Modo de administração

Via intravenosa.

Brometo de rocurónio é administrado por via intravenosa (iv) por injeção em bolus ou por perfusão contínua (para mais informações, ver também a secção 6.6).

4.3 Contraindicações

O brometo de rocurónio está contraindicado em doentes com hipersensibilidade ao rocurónio, ao ião brometo ou a qualquer um dos excipientes indicados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O brometo de rocurónio deve ser administrado apenas por profissionais de saúde, familiarizados com a utilização de agentes bloqueadores neuromusculares.

Devem estar disponíveis para utilização imediata instalações adequadas e profissionais de saúde experientes para proceder a intubação endotraqueal e ventilação artificial no caso seja necessário.

Uma vez que o brometo de rocurónio provoca paralisia dos músculos respiratórios, é necessário manter o doente sob ventilação assistida até que recupere a respiração espontânea. Tal como acontece com todos os bloqueadores neuromusculares, é importante prever a possibilidade de dificuldades de intubação, particularmente quando o medicamento é usado como parte de uma técnica de indução de sequência rápida.

Tal como o que acontece com outros agentes bloqueadores neuromusculares, foi notificado para o rocurónio curarização residual. A fim de evitar complicações resultantes de curarização residual, é recomendável a remoção do tubo somente após suficiente recuperação do bloqueio neuromuscular pelo doente. Devem também considerar-se outros fatores que possam causar curarização residual após remoção do tubo traqueal na fase pós-operatória (tais como interações medicamentosas ou a condição do doente). Se não fizer parte da prática clínica corrente, deve ser considerada a utilização de um agente de reversão (tal como sugamadex ou inibidores da acetilcolinesterase), especialmente nos casos onde é mais frequente ocorrer curarização residual.

É essencial assegurar que o doente está a respirar espontânea, profunda e regularmente antes de sair do bloco operatório, após a anestesia.

Podem ocorrer reações anafiláticas (ver acima) após administração de agentes bloqueadores neuromusculares. Devem ser sempre tomadas precauções no tratamento destas reações. Particularmente em doentes com antecedentes de

reações anafiláticas aos agentes bloqueadores neuromusculares, deve ter-se especial precaução uma vez que tem sido notificadas reações alérgicas cruzadas aos agentes bloqueadores neuromusculares.

Doses de brometo de rocurónio superiores a 0,9 mg/kg podem aumentar a frequência cardíaca; este efeito pode contrariar a bradicardia produzida por outros fármacos anestésicos ou por estimulação vagal.

De um modo geral, tem sido referido paralisia prolongada e/ou enfraquecimento dos músculos esqueléticos após utilização prolongada de relaxantes musculares na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI). De forma a evitar um possível prolongamento do bloqueio neuromuscular e/ou uma situação de sobredosagem, é fortemente recomendada a monitorização da transmissão neuromuscular durante a administração de relaxantes musculares. Adicionalmente os doentes podem receber analgesia e sedação adequadas. Por outro lado, os relaxantes musculares devem ser administrados em doses eficazes ajustadas individualmente. Esta prática deve ser efetuada por ou mediante supervisão de clínicos experientes, familiarizados com as suas ações e técnicas apropriadas de monitorização neuromuscular.

Tem sido notificada miopatia regularmente nos casos de utilização concorrente de longo termo de bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes e corticosteroides. O período de administração concomitante deve ser reduzido devendo ser o mais curto possível (ver secção 4.5).

Se for utilizado suxametónio para intubação, a administração de rocurónio deve ser retardada até que o doente tenha recuperado clinicamente do bloqueio neuromuscular induzido pelo suxametónio.

As seguintes doenças podem influenciar a farmacocinética e/ou a farmacodinâmica do brometo de rocurónio:

Doença hepática e/ou das vias biliares e insuficiência renal

O brometo de rocurónio é excretado através da urina e da bÍlis. Desta forma deve ser utilizado com precaução em indivíduos com doença hepática e/ou das vias biliares e/ou insuficiência renal clinicamente significativas. Nestes grupos de doentes foi observado um prolongamento do efeito com doses de 0,6 mg de brometo de rocurónio por kg de peso corporal.

Prolongamento do Tempo de Circulação

Condições associadas ao prolongamento do tempo de circulação, tais como doenças cardiovasculares, idade avançada e estado edematoso, resultando num aumento do volume de distribuição, podem contribuir para um atraso no início da ação. A duração da ação pode igualmente ser prolongada devido a uma depuração plasmática reduzida.

Doença neuromuscular

Tal como com outras substâncias bloqueadoras neuromusculares, brometo de rocurónio deve ser usado com a máxima precaução em indivíduos com doença neuromuscular ou após poliomielite, visto que a resposta às substâncias bloqueadoras neuromusculares pode estar consideravelmente alterada nestes

doentes. A magnitude e a direção desta alteração podem variar muito. Em doentes com miastenia grave ou com síndrome miasténico (Eaton-Lambert) pequenas doses de brometo de rocurónio podem causar efeitos profundos, pelo que a dose de brometo de rocurónio deve ser determinada em função da resposta.

Hipotermia

Em cirurgias sob condições de hipotermia, o efeito bloqueador neuromuscular de brometo de rocurónio aumenta e a sua duração de ação prolonga-se.

Obesidade

Tal como com outras substâncias bloqueadoras neuromusculares, o brometo de rocurónio pode apresentar um prolongamento da duração e da recuperação espontânea em doentes obesos, quando as doses administradas são calculadas com base no peso corporal real.

Queimaduras

Sabe-se que os doentes com queimaduras desenvolvem resistências aos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes. Recomenda-se o ajustamento da dose em função da resposta.

Situações que podem aumentar o efeito do brometo de rocurónio

Hipocaliemia (p.ex: após vômitos intensos, diarreias e terapêutica diurética), hipermagnesemia, hipocalcemia (após transfusões maciças), hipoproteïnemia, desidratação, acidose, hipercapnia e caquexia.

Distúrbios eletrolíticos graves, alterações do pH sérico ou desidratação devem ser corrigidos quando possível.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os medicamentos que se seguem demonstraram influenciar a magnitude e/ou duração de ação de bloqueadores neuromusculares não despolarizantes:

Efeito de outros medicamentos sobre o brometo de rocurónio

Aumento de Efeito:

- Os anestésicos voláteis halogenados potenciam o bloqueio neuromuscular do brometo de rocurónio. O efeito torna-se aparente apenas com dosagens de manutenção (ver secção 4.2). A reversão do efeito com inibidores da acetilcolinesterase também pode ser inibida.
- Doses elevadas de: tiopental, metohexital, cetamina, fentanilo, gama-hidroxi-butilato, etomidato e propofol.
- Após intubação com suxametónio (ver secção 4.4).
- A administração concomitante e a longo prazo de corticosteroides e rocurónio na UCI pode resultar num prolongamento do bloqueio neuromuscular, ou miopatia (ver secções 4.4 e 4.8).

Outros medicamentos:

- antibióticos: aminoglicosídeos, lincosamidas (p.ex: lincomicina e clindamicina) e antibióticos polipeptídicos, acilaminopenicilinas, tetraciclina e doses elevadas de metronidazol.

- diuréticos, quinidina e o seu isómero quinina, protamina, agentes bloqueadores adrenérgicos, sais de magnésio, bloqueadores dos canais de cálcio e sais de lítio e anestésicos locais (lidocaína i.v. e bupivacaína epidural) e administração aguda de fenitoína ou de agentes beta-bloqueadores.

Após a administração pós-operatória de aminoglicosídeos, lincosamida, antibióticos polipeptídicos, acilaminopenicilinas, quinidina, quinina e sais de magnésio, foram relatados fenómenos de recurarização (ver secção 4.4).

Diminuição de efeito:

- Neostigmina, edrofónio, piridostigmina, derivados da aminopiridina.
- Administração crónica prévia de fenitoína ou carbamazepina.
- Inibidores da protease

Efeito variável:

- A administração de outros bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes em associação com o brometo de rocurónio, pode atenuar ou potenciar o bloqueio neuromuscular, dependendo da ordem da administração e do agente de bloqueio neuromuscular empregue.

- O suxametónio administrado após o brometo de rocurónio pode originar uma potenciação ou atenuar o efeito de bloqueio neuromuscular do brometo de rocurónio.

Efeito do rocurónio sobre outros fármacos:

A utilização em associação com a lidocaína pode resultar num efeito mais instantâneo da lidocaína.

População pediátrica

Não foram realizados estudos de interação formais. As interações mencionadas anteriormente para os doentes adultos e as suas advertências e precauções especiais de utilização (ver secção 4.4) devem ser igualmente tidas em conta no caso de doentes pediátricos.

4. 6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados disponíveis sobre o uso de brometo de rocurónio em mulheres grávidas são limitados. Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O brometo de rocurónio apenas deve ser administrado a mulheres grávidas quando absolutamente necessário e quando o clínico responsável decida que os benefícios justificam os riscos.

Cesariana

Em doentes submetidas a cesariana, o brometo de rocurónio pode ser utilizado como parte integrante de uma técnica de indução de sequência rápida, desde que não se prevejam dificuldades de intubação e seja administrada uma dose suficiente de agente anestésico, ou após intubação facilitada com suxametónio. Quando administrado em doses de 0,6 mg por kg de peso corporal, o brometo de rocurónio

mostrou ser seguro em mulheres submetidas a cesariana. O brometo de rocurônio não afeta o índice de Apgar, o tônus muscular fetal nem a adaptação cardiorrespiratória. Da análise de uma amostra de sangue recolhida no cordão umbilical, parece que apenas uma pequena quantidade de brometo de rocurônio atravessa a barreira placentária, o que não leva à observação de efeitos clínicos adversos no recém-nascido.

Nota 1: durante a anestesia de indução de sequência rápida foram estudadas doses de 1,0 mg/kg de peso corporal, mas não em mulheres sujeitas a cesariana.

Nota 2: a reversão do bloqueio neuromuscular induzida por agentes bloqueadores neuromusculares poderá ser inibida ou insuficiente em doentes a quem sejam administrados sais de magnésio para a toxicemia da gravidez, uma vez que os sais de magnésio intensificam o bloqueio neuromuscular. Assim, nestas doentes, a dosagem de rocurônio deve ser reduzida e titulada face à resposta muscular (twitch).

Amamentação

Desconhece-se se o brometo de rocurônio / metabolitos são excretados no leite materno. Outros medicamentos desta classe mostram uma pequena excreção para o leite materno e uma baixa reabsorção do lactente. Estudos em animais demonstraram excreção de brometo de rocurônio, em quantidades insignificantes no leite materno. Deve ser tomada uma decisão acerca da interrupção da amamentação ou interromper/abster-se da terapêutica com brometo de rocurônio, tendo em conta os benefícios do aleitamento materno para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados relativos aos efeitos do brometo de rocurônio na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O brometo de rocurônio tem uma grande influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não se recomenda a utilização de máquinas potencialmente perigosas ou condução de veículos nas 24 horas posteriores à recuperação completa do bloqueio da ação neuromuscular de brometo de rocurônio. Uma vez que o brometo de rocurônio é utilizado como adjuvante da anestesia geral, devem ser tomadas as medidas de precaução habituais após uma anestesia geral em doentes de ambulatório.

4.8 Efeitos indesejáveis

A frequência dos efeitos indesejáveis é classificada nas seguintes categorias:

Pouco frequentes/raros	(>1/10.000 a <1/100)
Muito raros	(<1/10.000)

Desconhecidos	(a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
---------------	--

As frequências são estimativas decorrentes de estudos de monitorização após autorização do medicamento e de dados da literatura genérica.

Os dados de monitorização após a autorização do medicamento não conseguem fornecer números de incidência precisos. Por essa razão, a frequência de relato de efeitos indesejáveis foi dividida em três em vez de cinco categorias.

Os efeitos indesejáveis mais frequentes são dor e/ou reações locais à volta do local de injeção, alterações em funções vitais e bloqueio neuromuscular prolongado. A reação adversa medicamentosa grave relatada com mais frequência durante a monitorização após a autorização do medicamento é de "reações anafiláticas e anafilactóides" e sintomas associados. Ver também as explicações abaixo.

Doenças do sistema imunitário

Muito raros:

- Hipersensibilidade
- Reação anafilática *
- Reação anafilactóide *
- Choque anafilático
- Choque anafilactóide

Doenças do sistema nervoso

Muito raros:

- Paralisia flácida

Cardiopatias

Pouco frequentes/raros:

- Taquicardia

Desconhecido:

- Síndrome de Kounis

Vasculopatias

Pouco frequentes/raros:

- Hipotensão

Muito raros:

- Colapso circulatório e choque
- Rubor

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros:

- Broncospasmo

Desconhecido

- Apneia
- Insuficiência respiratória

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito raros:

- Erupção cutânea, erupção eritematosa
- Edema angioneurótico

- Urticária
- Prurido
- Exantema

Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e ósseas

Muito raros:

- fraqueza dos músculos esqueléticos (após utilização a longo prazo na UCI)
- miopatia esteroide (após utilização a longo prazo na UCI) (ver secção 4.4)

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito raros:

- Edema da face

Pouco frequentes/raros:

- Medicamento ineficaz
- Efeito do fármaco / resposta terapêutica diminuída
- Efeito do fármaco / resposta terapêutica aumentada
- Dor no local de injeção e/ou reações locais*

Exames complementares de diagnóstico

Muito raros:

- Aumento do nível de histamina*

Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações

Muito raros:

- Complicação das vias respiratórias causada pela anestesia

Pouco frequentes/raros:

- Bloqueio neuromuscular prolongado*
- Recuperação demorada da anestesia

População pediátrica

Uma meta-análise de 11 ensaios clínicos em doentes pediátricos (n=704) com brometo de rocurónio (até 1 mg/kg) demonstrou que a taquicardia foi identificada como reação adversa medicamentosa com uma frequência de 1,4%.

Informações sobre efeitos indesejáveis específicos

Anafilaxia

Embora muito raras, foram relatadas reações anafiláticas / anafilactóides a agentes bloqueadores neuromusculares incluindo ao brometo de rocurónio. As reações anafiláticas / anafilactóides são: broncospasmo, alterações cardiovasculares (p.ex. hipotensão, taquicardia, colapso circulatório - choque), e alterações cutâneas (p.ex. angioedema, urticaria). Estas reações foram fatais nalguns casos. Devido à gravidade destas possíveis reações, deve sempre assumir-se a possibilidade da sua ocorrência e tomar as precauções necessárias.

Reações no local da injeção

Durante a anestesia com indução de sequência rápida, foi referida a ocorrência de dor, especialmente quando o doente ainda não tinha perdido completamente a consciência e em particular quando o propofol é usado como agente da indução. Nos estudos clínicos, a ocorrência de dor no local de injeção foi observada em 16% dos

doentes sujeitos a anestesia com indução de sequência rápida com propofol e em menos de 0,5% dos doentes sujeitos a anestesia com indução de sequência rápida com fentanilo e tiopental.

Aumento do nível de histamina

Os agentes bloqueadores neuromusculares são conhecidos por serem capazes de induzir a libertação de histamina tanto localmente no local de injeção como de forma sistémica, a possível ocorrência de prurido e de reação eritematosa no local de injeção e/ou reações histaminóides (anafilactóides) generalizadas (ver também a secção reações anafilactóides acima) deve ser sempre tomada em consideração ao administrar estes fármacos.

Nos estudos clínicos foram observados ligeiros aumentos no nível médio da histamina plasmática após administração intravenosa por bólus de 0,3 - 0,9 mg de brometo de rocurónio por kg de peso corporal.

Prolongamento do bloqueio neuromuscular

A reação adversa mais frequente causada pela classe das substâncias bloqueadoras não-despolarizantes consiste no prolongamento da ação farmacológica para além do período de tempo necessário. Esta reação pode variar desde fraqueza dos músculos esqueléticos até paralisia profunda e prolongada paralisia do músculo-esquelético, resultando em insuficiência respiratória ou apneia.

Miopatia

A miopatia foi relatada após a utilização de vários agentes bloqueadores neuromusculares nas UCI em associação com corticosteroides (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

O principal sintoma da sobredosagem é o bloqueio neuromuscular prolongado.

Em estudos com animais, a depressão grave da função cardiovascular, conducente em última análise ao colapso cardíaco, não ocorreu até ter sido administrada uma

dose acumulada de 750 x ED90 (135 mg de brometo de rocurônio por kg de peso corporal).

Tratamento

Sempre que ocorra uma sobredosagem ou um bloqueio neuromuscular prolongado, o doente deve permanecer sob ventilação assistida e sedação. Existem duas opções para a reversão do bloqueio neuromuscular: (1) Em adultos pode ser utilizado o sugamadex para reversão do bloqueio intenso e profundo. A dose de sugamadex a administrar depende do nível de bloqueio neuromuscular. (2) Pode ser utilizado um inibidor da acetilcolinesterase (p.ex. neostigmina, edrofônio, piridostigmina) ou sugamadex assim que seja iniciada a recuperação espontânea e deve ser administrado em doses adequadas. Quando a administração de um inibidor da acetilcolinesterase falha na inversão dos efeitos neuromusculares de brometo de rocurônio, deve manter-se a ventilação artificial até recuperação espontânea da respiração. A administração repetida de um inibidor da acetilcolinesterase pode ser perigosa.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 2.3.2 Sistema Nervoso Central. Relaxantes musculares. Ação periférica, código ATC: M03A C09

Efeitos farmacodinâmicos

Brometo de rocurônio é um agente bloqueador neuromuscular não despolarizante de início rápido e de ação intermédia possuindo todas as características farmacológicas desta classe de fármacos (curariformes). Atua por competição pelos recetores colinérgicos nicotínicos na placa motora.

A DE90 (dose requerida para produzir uma depressão de 90% da resposta da contração do polegar por estimulação do nervo ulnar) durante uma anestesia intravenosa é de aproximadamente 0,3 mg por kg de peso corporal.

Eficácia e segurança clínicas

Procedimento de rotina

Nos 60 segundos após administração intravenosa de uma dose de 0,6 mg brometo de rocurônio por kg de peso corporal (2 x DE90 sob anestesia intravenosa), obtêm-se adequadas condições de intubação em quase todos os doentes. Em 80% dos doentes, essas condições são mesmo consideradas excelentes. Nos 2 minutos seguintes à administração destas doses obtém-se a paralisia geral dos músculos adequada para qualquer tipo de intervenção cirúrgica. A duração clínica (até 25% da recuperação espontânea da contração muscular) com esta dose é de 30 - 40 minutos. A duração total (tempo necessário para a recuperação até 90% do nível do controlo) é de 50 minutos. O tempo médio de recuperação da resposta da contração muscular de 25 a 75% (Índice de recuperação) após uma dose única por bolus de 0,6 mg de brometo de rocurônio é de 14 minutos.

Com dosagens inferiores a 0,3-0,45 mg/kg (1-1½ x 2 x DE90) de rocurônio, o início de ação é mais lento e a duração da ação é mais curta. Após administração de 0,45 mg de brometo de rocurônio por kg obtêm-se condições de intubação aceitáveis após 90 segundos.

Intubação de Emergência

Durante a anestesia com indução de sequência rápida com propofol ou fentanilo/tiopental, as condições adequadas de intubação são atingidas ao fim de 60 segundos em 93% e 96% dos doentes, respetivamente, após uma dose de 1,0 mg de brometo de rocurónio por kg de peso corporal. Destas, 70% são classificadas como excelentes. A duração clínica com esta dose é de cerca de 1 hora, tempo durante o qual o bloqueio neuromuscular pode ser revertido de forma segura. Após administração de uma dose de 0,6 mg de brometo de rocurónio por kg de peso corporal, as condições de intubação adequadas são atingidas ao fim de 60 segundos em 81% e 75% dos doentes durante a técnica de indução de sequência rápida com propofol ou fentanil/tiopental, respetivamente.

Com doses superiores a 1,0 mg de brometo de rocurónio por kg de peso corporal, as condições de intubação não melhoram significativamente; contudo, a duração de ação é prolongada. Não foram estudadas doses superiores a 4 x DE90.

Cuidados intensivos

O uso de rocurónio na UCI foi estudado em dois ensaios abertos. Um total de 95 doentes adultos foi tratado com uma dose inicial de 0,6 mg de brometo de rocurónio por Kg de peso corporal, seguida de perfusão contínua de 0,2 – 0,5 mg/Kg/h durante a primeira hora de administração administrada assim que a contração muscular recuperasse 10% ou por reaparecimento de 1 ou 2 respostas à estimulação train-of-four (TOF). As posologias foram adaptadas individualmente. Nas horas seguintes, as doses foram diminuídas mediante monitorização regular da estimulação TOF. Foi investigada a administração máxima de 7 dias.

O bloqueio neuromuscular adequado foi obtido, mas foi observada grande variabilidade nas velocidades de perfusão de uma hora entre os doentes e um prolongamento da recuperação do bloqueio neuromuscular.

O tempo de recuperação da taxa train-of-four (TOF) para 0,7 não está significativamente correlacionado com a duração total de perfusão do rocurónio. Após perfusão contínua durante 20 horas ou mais, o tempo médio (intervalo) entre o retorno de T2 de estimulação train of four e a recuperação para 0,7 da taxa train of four variam entre 0,8 e 12,5 horas em doentes sem insuficiência orgânica múltipla e 1,2 – 25,5 horas em doentes com insuficiência orgânica múltipla.

População pediátrica

O tempo médio de início de ação em bebés, crianças com menos de 2 anos e crianças a uma dose de intubação de 0,6 mg/kg é ligeiramente mais curto do que em adultos. A comparação entre grupos etários pediátricos demonstrou que o tempo médio de início de ação em recém-nascidos e adolescentes (1 min) é ligeiramente mais longo do que em bebés, crianças com menos de 2 anos e em crianças com 2 ou mais anos (0,4, 0,6 e 0,8 min, respetivamente).

A duração do relaxamento e o tempo de recuperação tendem a ser mais curtos em crianças com 2 ou mais anos quando comparados com bebés e adultos. A comparação entre grupos etários pediátricos demonstrou que o tempo médio de reaparecimento do T3 foi prolongado em recém-nascidos e em bebés (56,7 e 60,7 min, respetivamente) quando comparado com crianças até 2 anos, crianças com 2 ou mais anos e adolescentes (45,3, 37,6 e 42,9 min, respetivamente).

Tempo médio (DP) até ao início de ação e duração clínica após uma dose inicial de intubação de 0,6 mg/kg de rocurónio* durante anestesia com sevoflurano/óxido nítrico e isoflurano/óxido nítrico (manutenção) (Doentes pediátricos) Grupo Doentes Pediátricos (DP)

	Tempo até bloqueio máximo ** (min)	Tempo até reaparecimento do T3 ** (min)
Recém-nascidos (0-27 dias) n=10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
Bebés (28 dias a 2 meses) n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52) n=11
Crianças com menos de 2 anos (3 meses a 23 meses) n=30	0,59 (0,27) n=28	45,46 (12,94) n=27
Crianças (2 a 11 anos): n=34	0,84 (0,29) n=34	37,58 (11,82)
Adolescentes (12 a 17 anos): n=31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n=30

* Dose de rocurónio administrada ao fim de 5 segundos.

** Calculado a partir do fim da administração da dose de intubação de rocurónio

Populações especiais

mgA duração do efeito é mais curta nas crianças comparativamente aos adultos. duração do efeito com doses de manutenção de 0,15 mg de rocurónio por kg de peso corporal pode ser um pouco mais prolongada sob anestesia com enflurano e isoflurano e em doentes geriátricos e em doentes hepáticos e/ou renais (aproximadamente 20 minutos) do que em doentes sem este tipo de insuficiência e sob anestesia intravenosa (aproximadamente 13 minutos). Não se observou efeito cumulativo (aumento progressivo na duração de ação) com doses de manutenção repetidas.

Cirurgia Cardiovascular

Nos doentes que vão ser submetidos a cirurgia cardiovascular, as alterações cardiovasculares mais comuns durante o início do bloqueio máximo após 0,6-0,9 mg de brometo de rocurónio por kg de peso corporal são um ligeiro e clinicamente insignificante aumento da frequência cardíaca, até 9%, e um aumento da tensão arterial média até 16% dos valores do controlo.

Antagonistas

A administração de inibidores da acetilcolinesterase, tais como a neostigmina, piridostigmina ou edrofónio, antagonizam a ação de brometo de rocurónio.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição e eliminação

Após administração intravenosa de uma dose única por bolus de brometo de rocurónio, a sua vida plasmática decorre em três fases exponenciais. Nos adultos

normais, a semivida de eliminação média (95% de depuração) é de 73 (66-80) minutos, o volume (aparente) de distribuição no estado de equilíbrio é de 203 (193-214) ml/kg e a depuração plasmática é de 3,7 (3,5-3,9) ml/kg/min.

Quando administrado por perfusão contínua para facilitar a ventilação mecânica durante 20 horas ou mais, a semivida de eliminação média e o volume de distribuição médio (aparente) em condições uniformes aumentam. Verificou-se uma grande variabilidade entre doentes em estudos clínicos controlados, relacionada com a natureza e a dimensão da insuficiência orgânica múltipla e as características de cada doente.

Em doentes com insuficiência orgânica múltipla, observou-se uma semivida de eliminação média (\pm DP) de 21.5 (\pm 3.3) horas, um volume (aparente) de distribuição no estado de equilíbrio de 1.5 (\pm 0.8) l·kg⁻¹ e uma depuração plasmática de 2.1 (\pm 0.8) ml/kg/min.

O brometo de rocurónio é excretado na urina e na bÍlis. A excreção na urina atinge 40% ao fim de 12-24 horas. Após a injeção de uma dose de brometo de rocurónio marcada radioativamente, 47% do componente radioativo é, em média, excretado na urina e 43% nas fezes ao fim de 9 dias. Aproximadamente 50% da dose é recuperada como brometo de rocurónio.

Biotransformação

Não foram detetados metabolitos no plasma.

População pediátrica

O volume de distribuição aparente em lactentes (3-12 meses) é superior em comparação com o das crianças mais velhas (1-8 anos) e adultos. Em crianças com idades compreendidas entre os 3-8 anos, a depuração é maior e a semivida de eliminação é cerca de 20 minutos mais curta em comparação com os adultos e as crianças <3 anos.

A farmacocinética (PK) do brometo de rocurónio em doentes pediátricos (n=146) com idades entre 0 e 17 anos foi avaliada com recurso a análise da população dos conjuntos de dados farmacocinéticos agrupados de dois ensaios clínicos sob anestesia com sevoflurano (indução) e isoflurano/óxido nítrico (manutenção). Constatou-se que todos os parâmetros farmacocinéticos eram linearmente proporcionais ao peso corporal, o que era ilustrado por uma depuração similar (CL; l/kg/h). O volume de distribuição (l/kg) e a semivida de eliminação (h) diminuem com a idade (anos). Os parâmetros farmacocinéticos de doentes pediátricos típicos dentro de cada grupo etário apresentam-se de forma resumida abaixo:

Parâmetros PK estimados de brometo de rocurónio em doentes pediátricos típicos durante anestesia com sevoflurano e óxido nítrico (indução) e isoflurano/óxido nítrico (manutenção).

Parâmetros PK	Faixa Etária dos Doentes				
	Recém-nascidos a termo (0 - 27 dias)	Bebés (28 dias a 2 meses)	Crianças com menos de 2 anos (3 a 23 meses)	Crianças com mais de 2 anos (2 a 11 anos)	Adolescentes (12 a 17 anos)
CL (l/kg/h)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Volume de Distribuição (l/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
$t_{1/2\beta}$ (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

Doentes geriátricos e doentes com disfunção renal:

A depuração plasmática em doentes geriátricos e em doentes com disfunção renal está ligeiramente menor comparativamente aos doentes jovens com função renal normal. Em indivíduos com doenças hepáticas, a semivida de eliminação média é 30 minutos mais longa e a depuração plasmática média está reduzida em 1 ml/kg/min. (ver também secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade por dose repetida, toxicidade reprodutiva e genotoxicidade.

Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade com o brometo de rocurónio.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Gluconolactona
 Acetato de sódio trihidratado
 Citrato de sódio dihidratado
 Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Foram observadas incompatibilidades físicas para brometo de rocurónio quando adicionado a soluções contendo as seguintes substâncias ativas: anfotericina, amoxicilina, azatioprina, cefazolina, cloxacilina, dexametasona, diazepam, enoximona, eritromicina, famotidina, furosemida, succinato sódico de hidrocortisona, insulina, intralipid, metoexital, metilprednisolona, succinato sódico de prednisolona, tiopental, trimetoprim e vancomicina.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, com exceção dos mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Ampola fechada: 18 meses

Após primeira abertura: O produto deve ser utilizado imediatamente após a abertura da ampola.

Após diluição:

A estabilidade física e química nas condições de utilização das soluções de 5,0 mg/ml e de 0.1 mg/ml (diluídas com cloreto de sódio 9 mg/ml (0.9%) e glucose 50 mg/ml (5%), soluções para perfusão) ficou demonstrada para 24 horas se conservada à temperatura ambiente, com exposição à luz ambiente em vidro, PE e PVC.

Sob o ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os períodos de conservação em uso e as condições prévias à utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas se acondicionadas a temperaturas entre 2 a 8°C, a menos que a diluição tenha decorrido em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Para as condições de conservação após a diluição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampolas incolores de polietileno de baixa densidade, contendo 5 ml.

Apresentações: Embalagem de 20 ampolas, contendo cada uma 5 ml

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer solução não utilizada deve ser rejeitada.

A solução deve ser inspecionada visualmente antes de ser utilizada. Apenas devem ser utilizadas soluções límpidas, praticamente isentas de partículas.

Brometo de Rocurónio B. Braun tem demonstrado ser compatível com as seguintes soluções para perfusão: cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) e glucose 50mg/ml (5%).

Se o brometo de rocurónio for administrado pela mesma linha de perfusão utilizada para outros medicamentos, é importante que essa linha seja lavada de forma adequada (p.ex. com cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para perfusão), entre a administração de brometo de rocurónio e de medicamentos para os quais foi demonstrada incompatibilidade com brometo de rocurónio ou para os quais ainda não tenha sido estabelecida a compatibilidade com brometo de rocurónio.

Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

As ampolas de LDPE são especialmente desenhadas para ligação a fechos de Luer e a seringas com encaixe do tipo Luer.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Alemanha

Endereço Postal:
34209 Melsungen
Alemanha

Tel: +49 5661/71-0
Fax: +49 5661/71-4567

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo no INFARMED nº 5759345: Ampola de polietileno - 20 unidade(s) - 5 ml

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 11 de setembro de 2008
Data da última renovação: 03 de setembro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

02/2020