

brometo de rocurônio
solução injetável
10 mg/ml

DESTAQUES DA INFORMAÇÃO DE PRESCRIÇÃO

Esses destaques não incluem todas as informações necessárias para usar a SOLUÇÃO INJETÁVEL DE BROMETO DE ROCURÔNIO com segurança e eficácia. Consulte as informações completas de prescrição para SOLUÇÃO INJETÁVEL DE BROMETO DE ROCURÔNIO.

Solução injetável de BROMETO DE ROCURÔNIO para uso intravenoso
Aprovação inicial nos EUA: 1994

PRINCIPAIS MUDANÇAS RECENTES

Dosagem e Administração

Informações importantes sobre Dosagem e Administração (2.1) 7/2018

Advertências e Precauções

Risco de Morte devido a erros de medicação (5.3) 7/2018

INDICAÇÕES E USO

A solução injetável de brometo de rocurônio é uma agente bloqueadora neuromuscular não despolarizante, indicada como um complemento à anestesia geral, para facilitar a sequência rápida e a intubação traqueal de rotina, além de proporcionar relaxamento do músculo esquelético durante a cirurgia ou a ventilação mecânica. (1)

DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

Para ser administrado apenas por médicos experientes ou indivíduos adequadamente treinados, supervisionados por um médico experiente, familiarizado com o uso, ações, características e complicações de agentes bloqueadores neuromusculares. (2.1)

- Individualize a dose para cada paciente. (2.1)
- Estimulador de nervo periférico recomendado para determinação da resposta ao medicamento e necessidade de doses adicionais, e para avaliar a recuperação. (2.1)
- Armazene a solução injetável de brometo de rocurônio com a tampa e a ponteira intactas e de maneira a minimizar a possibilidade de selecionar o produto errado. (2.1)
- Intubação traqueal: A dose inicial recomendada é de 0,6 mg / kg. (2.2)
- Intubação rápida de sequência: 0,6 a 1,2 mg /kg. (2.3)
- Doses de manutenção: Orientadas pela resposta à dose anterior, não administradas até que a recuperação seja evidente. (2.4)
- Infusão contínua: Taxa inicial de 10 a 12 mcg/kg/min. Comece somente após primeiras evidências de recuperação espontânea de uma dose de intubação. (2.5)

FORMAS DE DOSAGEM E CONCENTRAÇÃO

- Frasco-ampola de 5 ml contendo 50 mg de brometo de rocurônio (10 mg/mL). (3)
- Frasco-ampola de 10 mL contendo 100 mg de brometo de rocurônio (10 mg/mL). (3)

CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade (por exemplo, anafilaxia) ao brometo de rocurônio ou outros agentes bloqueadores

neuromusculares. (4)

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Administração e Monitoramento apropriados: Use apenas se instalações para intubação, ventilação mecânica, oxigenoterapia e um antagonista estiverem disponíveis imediatamente. (5.1)
- Anafilaxia: Foi relatado anafilaxia grave. Considere reatividade cruzada entre agentes bloqueadores neuromusculares. (5.2)
- Risco de morte devido a erros de medicação: A administração acidental pode causar a morte. (5.3)
- Necessidade de anestesia adequada: deve ser acompanhada de anestesia ou sedação adequada. (5.4)
- Paralisia residual: considere usar um agente de reversão nos casos em que é mais provável que ocorra paralisia residual. (5.5)

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comuns (2%) são hipotensão e hipertensão transitórias. (6)

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Succinilcolina: Use antes da succinilcolina não ter sido estudada. (7.11)
- Relaxantes musculares não despolarizantes: Interações foram observadas. (7.7)
- Possível atividade aprimorada de solução injetável de brometo de rocurônio: Anestésicos inalatórios (7.3), certos antibióticos (7.1), quinidina (7.10), magnésio (7.6), lítio (7.4), anestésicos locais (7.5), procainamida (7.8)
- Possível atividade de solução injetável de brometo de rocurônio reduzida: anticonvulsivantes. (7.2)

USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

- Trabalho de parto e parto: Não recomendado para indução rápida de sequência em pacientes submetidos à cesariana. (8.2)
- Uso pediátrico: O tempo e a duração de início variam com a dose, idade e técnica anestésica. Não recomendado para intubação rápida em sequência em pacientes pediátricos. (8.4)

Ver 17 para INFORMAÇÕES DE ACONSELHAMENTO DE PACIENTES.

INFORMAÇÃO COMPLETA DA BULA: CONTEÚDO *

1 INDICAÇÕES E USO

2 DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

- 2.1 Informações importantes sobre a administração e dosagem
- 2.2 Dose para intubação traqueal
- 2.3 Intubação rápida de sequência
- 2.4 Dosagem de Manutenção
- 2.5 Uso por Infusão Contínua
- 2.6 Dosagem em populações específicas
- 2.7 Preparação para administração de solução injetável de brometo de rocurônio

3 FORMAS DE DOSAGEM E CONCENTRAÇÕES

4 CONTRAINDICAÇÕES

5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- 5.1 Administração e Monitoramento apropriados
- 5.2 Anafilaxia
- 5.3 Risco de morte devido a erros de medicação
- 5.4 Necessidade de anestesia adequada
- 5.5 Paralisia Residual
- 5.6 Uso a longo prazo em uma Unidade de Terapia Intensiva
- 5.7 Hipertermia Maligna (HM)
- 5.8 Tempo de Circulação Prolongado
- 5.9 Prolongamento do Intervalo QT
- 5.10 Condições/Medicamentos que Causam Potenciação ou Resistência ao Bloqueio Neuromuscular
- 5.11 Incompatibilidade com soluções alcalinas
- 5.12 Aumento da Resistência Vascular Pulmonar
- 5.13 Uso em Pacientes com Miastenia
- 5.14 Extravasamento

6 REAÇÕES ADVERSAS

- 6.1 Experiência de Ensaio Clínico
- 6.2 Experiência pós-comercialização

7 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- 7.1 Antibióticos
- 7.2 Anticonvulsivos
- 7.3 Anestésicos inalatórios
- 7.4 Carbonato de lítio
- 7.5 Anestésicos locais
- 7.6 Magnésio
- 7.7 Relaxantes musculares não despolarizantes
- 7.8 Procainamida
- 7.9 Propofol
- 7.10 Quinidina
- 7.11 Succinilcolina

8 USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

- 8.1 Gravidez
- 8.2 Trabalho de parto e Parto
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Pacientes com comprometimento hepático
- 8.7 Pacientes com disfunção renal

10 SUPERDOSE

11 DESCRIÇÃO

12 FARMACOLOGIA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de Ação
- 12.2 Farmacodinâmica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGIA NÃO-CLÍNICA

- 13.1 Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento de fertilidade

14 ESTUDOS CLÍNICOS

- 14.1 Pacientes Adultos
- 14.2 Pacientes Geriátricos
- 14.3 Pacientes Pediátricos

16 COMO ABASTECER/ARMAZENAR E MANIPULAR

17 INFORMAÇÕES DE ACONSELHAMENTO AOS PACIENTES

* As seções ou subseções omitidas na bula completa não estão listadas.

VEJA BULA COMPLETA

1 INDICAÇÕES E USO

A solução injetável de brometo de rocurônio é indicada para pacientes internados e ambulatoriais como um complemento à anestesia geral para facilitar tanto a sequência rápida quanto a intubação traqueal de rotina, e para proporcionar relaxamento do músculo esquelético durante a cirurgia ou ventilação mecânica.

2 DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

2.1 Informações importantes sobre a administração e dosagem

A solução injetável de brometo de rocurônio é apenas para uso intravenoso. **Esse medicamento só deve ser administrado por médicos experientes ou indivíduos adequadamente treinados, supervisionados por um médico experiente, familiarizado com o uso, ações, características e complicações de agentes bloqueadores neuromusculares. As doses da solução injetável de brometo de rocurônio devem ser individualizadas e um estimulador de nervo periférico deve ser usado para monitorar o efeito do medicamento, necessidade de doses adicionais, adequação da recuperação espontânea ou antagonismo e diminuir as complicações da sobredosagem se doses adicionais forem administradas.**

A informação de dosagem que se segue é derivada de estudos baseados em unidades de medicamento por unidade de peso corporal. O objetivo é servir como um guia inicial para clínicos familiarizados com outros agentes bloqueadores neuromusculares para adquirir experiência com a solução injetável de brometo de rocurônio.

Nos pacientes em que se antecipa a potencialização ou resistência ao bloqueio neuromuscular, um ajuste de dose deve ser considerado [ver *Dosagem e Administração* (2.6), *Advertências e Precauções* (5.10, 5.13), *Interações medicamentosas* (7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.8, 7.10) e *Uso em populações específicas* (8.6)].

Risco de erros de medicação: A administração acidental de agentes bloqueadores neuromusculares pode ser fatal. Armazene a solução injetável de brometo de rocurônio com a tampa e a ponteira intactas e de maneira a minimizar a possibilidade de selecionar o produto errado [consulte *Advertências e Precauções* (5.3)].

2.2 Dose para intubação traqueal

A dose inicial recomendada de solução injetável de brometo de rocurônio, independentemente da técnica anestésica, é de 0,6 mg/kg. O bloqueio neuromuscular suficiente para intubação (bloqueio de 80% ou mais) é obtido em um tempo médio (intervalo) de 1 (0.4-6) minuto(s) e a maioria dos pacientes tem a intubação concluída em 2 minutos. O bloqueio máximo é alcançado na maioria dos pacientes em menos de 3 minutos. Pode-se esperar que esta dose proporcione 31 (15-85) minutos de relaxamento clínico sob anestesia com opioides/óxido nitroso/oxigênio. Sob anestesia com halotano, isoflurano e enflurano, deve-se esperar alguma extensão do período de relaxamento clínico [ver *Interações Medicamentosas* (7.3)].

Uma dose mais baixa de solução injetável de brometo de rocurônio (0,45 mg/kg) pode ser utilizada. O bloqueio neuromuscular suficiente para intubação (bloqueio de 80% ou mais) é obtido em um tempo médio (intervalo) de 1.3 (0.8-6.2) minuto(s) e a maioria dos pacientes tem a intubação concluída em 2 minutos. O bloqueio máximo é alcançado na maioria dos pacientes em menos de 4 minutos. Pode-se esperar que esta dose proporcione 22 (12-31) minutos de relaxamento clínico sob anestesia com opioides/óxido nitroso/oxigênio. Os pacientes que recebem essa dose baixa de 0,45 mg/kg e atingem menos de 90% do bloqueio (cerca de 16% desses pacientes) podem ter um tempo mais rápido para recuperação de 25%, 12 a 15 minutos.

Uma dose grande de bolus de 0,9 ou 1,2 mg/kg pode ser administrada sob anestesia com opioide/óxido nitroso/oxigênio sem efeitos adversos para o sistema cardiovascular [ver *Farmacologia Clínica* (12.2)].

2.3 Intubação rápida de sequência

Em pacientes adequadamente pré-medicados e anestesiados, a solução injetável de brometo de rocurônio de 0,6 a 1,2 mg/kg fornecerá excelentes ou boas condições de intubação na maioria dos pacientes em menos de 2 minutos [ver *Estudos Clínicos* (14.1)].

2.4 Dosagem de Manutenção

As doses de manutenção de solução injetável de brometo de rocurônio de 0,1, 0,15 e 0,2 mg/kg, administradas a 25% de recuperação do controle T1 (definido como 3 espasmos da sequência de quatro estímulos (TOF – Train of Four)), fornecem uma mediana (intervalo) de 12 (2-31), 17 (6-50) e 24 (7-69) minutos de duração clínica sob anestesia com opioide/óxido nitroso/oxigênio [ver *Farmacologia Clínica* (12.2)]. Em todos os casos, a dosagem deve ser guiada com base na duração clínica após a dose inicial ou dose de manutenção anterior e não administrada até que a recuperação da função neuromuscular seja evidente. Foi observada uma acumulação de efeito clinicamente insignificante com dosagens de

manutenção repetitivas [ver *Farmacologia Clínica* (12.2)].

2.5 Uso por Infusão Contínua

A infusão a uma taxa inicial de 10 a 12 mcg/kg/min de solução injetável de brometo de rocurônio deve ser iniciada somente após evidências iniciais de recuperação espontânea de uma dose de intubação. Devido à rápida redistribuição [ver *Farmacologia Clínica* (12.3)] e à rápida recuperação espontânea associada, o início da infusão após retorno substancial da função neuromuscular (mais de 10% do controle em T₁) pode necessitar de doses em bolus adicionais para manter o bloqueio adequado para a cirurgia.

Para atingir o nível desejado de bloqueio neuromuscular, a infusão da solução injetável de brometo de rocurônio deve ser individualizada para cada paciente. A taxa de administração deve ser ajustada de acordo com a resposta de contração do paciente, conforme monitorado com o uso de um estimulador de nervo periférico. Em ensaios clínicos, as taxas de infusão variaram de 4 a 16 mcg/kg/min.

Os anestésicos inalatórios, particularmente o enflurano e o isoflurano, podem aumentar a ação bloqueadora neuromuscular dos relaxantes musculares não despolarizantes. Na presença de concentrações no estado estacionário de enflurano ou isoflurano, pode ser necessário reduzir a taxa de infusão em 30% a 50%, 45 a 60 minutos após a dose de intubação.

Pode-se esperar que a recuperação espontânea e a reversão do bloqueio neuromuscular após a descontinuação da infusão de solução injetável de brometo de rocurônio prossigam em taxas comparáveis àquelas após doses totais comparáveis administradas por injeções repetidas em bolus [ver *Farmacologia Clínica* (12.2)].

As soluções de infusão da solução injetável de brometo de rocurônio podem ser preparadas misturando a solução injetável de brometo de rocurônio com uma solução de infusão apropriada, como glicose a 5% em água ou Ringers com lactato [ver *Dosagem e Administração* (2.7)]. Essas soluções de infusão devem ser usadas dentro de 24 horas após a mistura. Porções não utilizadas de soluções de infusão devem ser descartadas.

As taxas de infusão da solução injetável de brometo de rocurônio podem ser individualizadas para cada paciente, usando as tabelas a seguir para 3 concentrações diferentes da solução de solução injetável de brometo de rocurônio como diretrizes:

Tabela 1: Taxas de infusão com solução injetável de brometo de rocurônio (0,5 mg/mL)*

Peso do Paciente		Taxa de administração do medicamento (mcg/kg/min)									
		4	5	6	7	8	9	10	12	14	16
(kg)	(lbs)	Taxa de administração de infusão (mL/h)									
10	22	4,8	6	7,2	8,4	9,6	10,8	12	14,4	16,8	19,2
15	33	7,2	9	10,8	12,6	14,4	16,2	18	21,6	25,2	28,8
20	44	9,6	12	14,4	16,8	19,2	21,6	24	28,8	33,6	38,4
25	55	12	15	18	21	24	27	30	36	42	48

35	77	16,8	21	25,2	29,4	33,6	37,8	42	50,4	58,8	67,2
50	110	24	30	36	42	48	54	60	72	84	96
60	132	28,8	36	43,2	50,4	57,6	64,8	72	86,4	100,8	115,2
70	154	33,6	42	50,4	58,8	67,2	75,6	84	100,8	117,6	134,4
80	176	38,4	48	57,6	67,2	76,8	86,4	96	115,2	134,4	153,6
90	198	43,2	54	64,8	75,6	86,4	97,2	108	129,6	151,2	172,8
100	220	48	60	72	84	96	108	120	144	168	192

* 50 mg de brometo de rocurônio em 100 mL de solução.

Tabela 2: Taxas de infusão com solução injetável de brometo de rocurônio (1 mg/mL)*

Peso do Paciente		Taxa de administração do medicamento (mcg/kg/min)									
(kg)	(lbs)	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16
		Taxa de administração de infusão (mL/h)									
10	22	2,4	3	3,6	4,2	4,8	5,4	6	7,2	8,4	9,6
15	33	3,6	4,5	5,4	6,3	7,2	8,1	9	10,8	12,6	14,4
20	44	4,8	6	7,2	8,4	9,6	10,8	12	14,4	16,8	19,2
25	55	6	7,5	9	10,5	12	13,5	15	18	21	24
35	77	8,4	10,5	12,6	14,7	16,8	18,9	21	25,2	29,4	33,6
50	110	12	15	18	21	24	27	30	36	42	48
60	132	14,4	18	21,6	25,2	28,8	32,4	36	43,2	50,4	57,6

Tabela 2: Taxas de infusão com solução injetável de brometo de rocurônio (1 mg/mL)*

Peso do Paciente		Taxa de administração do medicamento (mcg/kg/min)									
(kg)	(lbs)	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16
		Taxa de administração de infusão (mL/h)									
70	154	16,8	21	25,2	29,4	33,6	37,8	42	50,4	58,8	67,2
80	176	19,2	24	28,8	33,6	38,4	43,2	48	57,6	67,2	76,8
90	198	21,6	27	32,4	37,8	43,2	48,6	54	64,8	75,6	86,4
100	220	24	30	36	42	48	54	60	72	84	96

* 100 mg de brometo de rocurônio em 100 mL de solução.

Tabela 3: Taxas de infusão com solução injetável de brometo de rocurônio (5 mg/mL)*

Peso do Paciente		Taxa de administração do medicamento (mcg/kg/min)									
(kg)	(lbs)	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16
		Taxa de administração de infusão (mL/h)									
10	22	0,5	0,6	0,7	0,8	1	1,1	1,2	1,4	1,7	1,9
15	33	0,7	0,9	1,1	1,3	1,4	1,6	1,8	2,2	2,5	2,9

20	44	1	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4	2,9	3,4	3,8
25	55	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3	3,6	4,2	4,8
35	77	1,7	2,1	2,5	2,9	3,4	3,8	4,2	5	5,9	6,7
50	110	2,4	3	3,6	4,2	4,8	5,4	6	7,2	8,4	9,6
60	132	2,9	3,6	4,3	5	5,8	6,5	7,2	8,6	10,1	11,5
70	154	3,4	4,2	5	5,9	6,7	7,6	8,4	10,1	11,8	13,4
80	176	3,8	4,8	5,8	6,7	7,7	8,6	9,6	11,5	13,4	15,4
90	198	4,3	5,4	6,5	7,6	8,6	9,7	10,8	13	15,1	17,3
100	220	4,8	6	7,2	8,4	9,6	10,8	12	14,4	16,8	19,2

* 500 mg de brometo de rocurônio em 100 mL de solução.

2.6 Dosagem em populações específicas

Pacientes pediátricos: A dose inicial recomendada de intubação da solução injetável de brometo de rocurônio é de 0,6 mg/kg; no entanto, uma dose mais baixa de 0,45 mg/kg pode ser usada dependendo da técnica anestésica e da idade do paciente.

Para doses de solução injetável de sevoflurano (indução) de brometo de rocurônio de 0,45 mg/kg e 0,6 mg/kg em geral produzem excelentes a boas condições de intubação em 75 segundos. Quando o halotano é usado, uma dose de 0,6 mg/kg de solução injetável de brometo de rocurônio resultou em excelentes a boas condições de intubação em 60 segundos.

O tempo até o bloqueio máximo para uma dose de intubação foi mais curto em lactantes (28 dias a 3 meses) e mais longo em neonatos (nascidos a menos de 28 dias). A duração do relaxamento clínico após uma dose de intubação é mais curta em crianças (entre 2 a 11 anos) e mais longa em lactantes.

Quando o sevoflurano é usado para indução e isoflurano/óxido nitroso é usado para manutenção da anestesia geral, a dosagem de manutenção da solução injetável de brometo de rocurônio pode ser administrada como doses em bolus de 0,15 mg/kg no reaparecimento de T₃ em todas as faixas etárias pediátricas. A dosagem de manutenção também pode ser administrada no reaparecimento de T₂ a uma taxa de 7 a 10 mcg/kg/min, com a menor dose necessária para neonatos (nascidos a menos de 28 dias) e a maior dose necessária para crianças (entre 2 a 11 anos).

Quando o halotano é usado para anestesia geral, pacientes com idade entre 3 meses e adolescência podem receber doses de manutenção de solução injetável de brometo de rocurônio de 0,075 a 0,125 mg/kg após retorno de T₁ a 0,25% para proporcionar relaxamento clínico por 7 a 10 minutos. Alternativamente, uma infusão contínua de solução injetável de brometo de rocurônio iniciada a uma taxa de 12 mcg/kg/min após o retorno de T₁ a 10% (um espasmo da sequência de quatro estímulos (TOF – Train of Four)) também pode ser usada para manter o bloqueio neuromuscular em pacientes pediátricos.

Informações adicionais para administração em pacientes pediátricos de todas as faixas etárias são apresentadas em outras partes da bula [ver *Farmacologia Clínica (12.2)*].

A infusão da solução injetável de brometo de rocurônio deve ser individualizada para cada paciente. A taxa de administração deve ser ajustada de acordo com a resposta de contração do paciente, conforme monitorado com o uso de um estimulador de nervo periférico. A recuperação espontânea e a reversão do bloqueio neuromuscular após a descontinuação da infusão de solução injetável de brometo de rocurônio podem ocorrer a taxas comparáveis àquelas que se seguem à exposição total semelhante a doses únicas em bolus [ver *Farmacologia Clínica* (12.2)].

A solução injetável de brometo de rocurônio não é recomendada para intubação rápida em sequência em pacientes pediátricos. **Pacientes geriátricos:** pacientes geriátricos (65 anos ou mais) exibiram uma duração clínica média (intervalo) ligeiramente prolongada de 46 (22-73), 62 (49-75) e 94 (64-138) minutos com anestesia sob opioide/óxido nitroso/oxigênio após doses de 0,6, 0,9 e 1,2 mg/kg, respectivamente. Não foram observadas diferenças na duração do bloqueio neuromuscular após as doses de manutenção da solução injetável de brometo de rocurônio entre esses indivíduos e indivíduos mais jovens, mas não é possível excluir uma maior sensibilidade de alguns indivíduos mais velhos [ver *Farmacologia Clínica* (12.2) e *Estudos Clínicos* (14.2)]. [Ver também *Advertências e Precauções* (5.5).]

Pacientes com Insuficiência Renal ou Hepática: Não foram observadas diferenças em relação aos pacientes com função hepática e renal normal durante o tempo de início, na dose de 0,6 mg/kg de solução injetável de brometo de rocurônio. Quando comparado a pacientes com função renal e hepática normal, a duração clínica média é semelhante em pacientes com doença renal terminal submetida a transplante renal e é cerca de 1,5 vezes maior em pacientes com doenças hepáticas. Pacientes com insuficiência renal podem ter uma variação maior na duração do efeito [ver *Uso em Populações Específicas* (8.6, 8.7) e *Farmacologia Clínica* (12.3)].

Pacientes obesos: Em pacientes obesos, a dose inicial de solução injetável de brometo de rocurônio 0,6 mg/kg deve ser baseada no peso corporal real do paciente [ver *Estudos Clínicos* (14.1)].

Uma análise em todos os estudos clínicos controlados nos EUA indica que a farmacodinâmica da solução injetável de brometo de rocurônio não é diferente entre pacientes obesos e não obesos quando administrados com base no peso corporal real.

Pacientes com atividade reduzida de colinesterase plasmática: O metabolismo do rocurônio não depende da colinesterase plasmática, portanto, não são necessários ajustes de dose em pacientes com atividade reduzida de colinesterase plasmática.

Pacientes com tempo de circulação prolongado: Como doses mais altas de solução injetável de brometo de rocurônio produzem uma duração de ação mais longa, a dose inicial geralmente não deve ser aumentada nesses pacientes para reduzir o tempo de início; em vez disso, nessas situações, quando possível, deve ser concedido mais tempo para que o medicamento atinja o início do efeito [ver *Advertências e Precauções* (5.8)].

Pacientes com medicamentos ou condições que causam potencialização do bloqueio neuromuscular: A ação bloqueadora neuromuscular da solução injetável de brometo de rocurônio é potencializada pela anestesia com isoflurano e enflurano. A potenciação é mínima quando a administração da dose

recomendada de solução injetável de brometo de rocurônio ocorre antes da administração desses potentes agentes de inalação. A duração clínica média de uma dose de 0,57 a 0,85 mg/kg foi de 34, 38 e 42 minutos sob anestesia de manutenção com opioides/óxido nitroso/oxigênio, enflurano e isoflurano, respectivamente. Durante 1 a 2 horas de infusão, a taxa de infusão de solução injetável de brometo de rocurônio necessária para manter cerca de 95% do bloqueio diminuiu em até 40% sob anestesia com enflurano e isoflurano [ver *Interações Medicamentosas (7.3)*].

2.7 Preparação para administração de solução injetável de brometo de rocurônio

Compatibilidade com diluentes: A solução injetável de brometo de rocurônio é compatível em solução com:

solução de NaCl a 0,9%	água estéril para injeção
5% de glicose em água	ringers com lactato
5% de glicose em soro fisiológico	

A solução injetável de brometo de rocurônio é compatível nas soluções acima em concentrações de até 5 mg/mL por 24 horas à temperatura ambiente em sacos plásticos, garrafas de vidro e bombas de seringa de plástico.

Incompatibilidade da mistura de medicamentos: A solução injetável de brometo de rocurônio é fisicamente incompatível quando misturada com os seguintes medicamentos:

anfotericina	succinato de hidrocortisona sódica
amoxicilina	insulina
azatioprina	Intralipid
cefazolina	cetorolaco
cloxacilina	lorazepam
dexametasona	metoexital
diazepam	metilprednisolona
eritromicina	tiopental
famotidina	trimetoprim
furosemida	vancomicina

Se a solução injetável de brometo de rocurônio for administrada pela mesma linha de infusão que também é usada para outros medicamentos, é importante que essa linha de infusão seja adequadamente lavada entre a administração da solução injetável de brometo de rocurônio e os medicamentos para os quais foi demonstrada incompatibilidade com a solução injetável de brometo de rocurônio ou para os quais a compatibilidade com a solução injetável de brometo de rocurônio não foi estabelecida.

Essas soluções de infusão devem ser usadas dentro de 24 horas após a mistura. Porções não utilizadas de soluções de infusão devem ser descartadas.

A solução injetável de brometo de rocurônio não deve ser misturada com soluções alcalinas [consulte

Advertências e Precauções (5.11)].

Inspeção visual: Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e clareza antes da administração sempre que a solução e o recipiente permitirem. Não utilizar se contiver partículas.

3 FORMAS DE DOSAGEM E CONCENTRAÇÕES

A solução injetável de brometo de rocurônio está disponível como:

- Frasco-ampola múltiplos de 5 ml contendo 50 mg de brometo de rocurônio (10 mg/mL)
- Frasco-ampola múltiplos de 10 mL contendo 100 mg de brometo de rocurônio (10 mg/mL)

4 CONTRAINDICAÇÕES

A solução injetável de brometo de rocurônio é contraindicada em pacientes com hipersensibilidade (por exemplo, anafilaxia) ao brometo de rocurônio ou a outros agentes bloqueadores neuromusculares [*consulte Advertências e Precauções (5.2)*].

5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

5.1 Administração e Monitoramento apropriados

A solução injetável de brometo de rocurônio deve ser administrada em doses cuidadosamente ajustadas por ou sob a supervisão de médicos experientes, familiarizados com as ações do medicamento e as possíveis complicações de seu uso. O medicamento não deve ser administrado, a menos que instalações para intubação, ventilação mecânica, oxigenoterapia e um antagonista estejam imediatamente disponíveis. Recomenda-se que os médicos que administram agentes bloqueadores neuromusculares, como a solução injetável de brometo de rocurônio, empreguem um estimulador de nervo periférico para monitorar o efeito do medicamento, necessidade de doses adicionais, adequação da recuperação espontânea ou antagonismo e diminuir as complicações da sobredosagem se doses adicionais forem administradas.

5.2 Anafilaxia

Foram relatadas reações anafiláticas graves a agentes bloqueadores neuromusculares, incluindo o brometo de rocurônio. Essas reações, em alguns casos (incluindo casos com solução injetável de brometo de rocurônio), foram perigosas e fatais. Devido à gravidade potencial dessas reações, as precauções necessárias, como a disponibilidade imediata de tratamento de emergência apropriado, devem ser tomadas. Também devem ser tomadas precauções nos pacientes que tiveram reações anafiláticas prévias a outros agentes bloqueadores neuromusculares, desde que foi relatada a reatividade cruzada entre agentes bloqueadores neuromusculares, tanto não despolarizantes quanto não despolarizantes.

5.3 Risco de morte devido a erros de medicação

A administração da solução injetável de brometo de rocurônio resulta em paralisia, que pode levar a parada respiratória e morte, uma progressão que pode ser mais provável de ocorrer em um paciente a quem não se destina. Confirme a seleção adequada do produto pretendido e evite confusão com outras soluções injetáveis que estão presentes nos cuidados intensivos e em outros ambientes clínicos. Se outro profissional de saúde estiver administrando o produto, verifique se a dose pretendida está claramente rotulada e comunicada.

5.4 Necessidade de anestesia adequada

A solução injetável de brometo de rocurônio não tem efeito conhecido sobre a consciência, o limiar da dor ou a cerebração. Portanto, sua administração deve ser acompanhada de anestesia ou sedação adequada.

5.5 Paralisia Residual

Para evitar complicações resultantes de paralisia residual, recomenda-se extubar somente após o paciente se recuperar suficientemente do bloqueio neuromuscular. Pacientes geriátricos (65 anos ou mais) podem estar em risco aumentado de bloqueio neuromuscular residual. Outros fatores que podem causar paralisia residual após a extubação na fase pós-operatória (como interações medicamentosas ou condição do paciente) também devem ser considerados. Se não for utilizado como parte da prática clínica padrão, o uso de um agente de reversão deve ser considerado, especialmente nos casos em que é mais provável que ocorra paralisia residual.

5.6 Uso a longo prazo em uma Unidade de Terapia Intensiva

A solução injetável de brometo de rocurônio não foi estudada para uso prolongado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Como com outros medicamentos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, a aparente tolerância à solução injetável de brometo de rocurônio pode se desenvolver durante a administração crônica na UTI. Embora o mecanismo para o desenvolvimento dessa resistência não seja conhecido, a regulação positiva do receptor pode ser um fator contribuinte.

É altamente recomendável que a transmissão neuromuscular seja monitorada continuamente durante a administração e recuperação com a ajuda de um estimulador de nervos. Doses adicionais de solução injetável de brometo de rocurônio ou qualquer outro agente bloqueador neuromuscular não devem ser administradas até que exista uma resposta definitiva (um espasmo da sequência de quatro estímulos (TOF – Train of Four)) à estimulação nervosa.

Paralisia prolongada e/ou fraqueza do músculo esquelético podem ser observadas durante as tentativas iniciais de desmame dos pacientes ventiladores que receberam cronicamente drogas bloqueadoras neuromusculares na UTI.

Foi relatada miopatia após administração prolongada de outros agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes apenas na UTI ou em combinação com corticosteróide. Portanto, para pacientes que recebem agentes bloqueadores neuromusculares e corticosteróides, o período de uso do agente bloqueador neuromuscular deve ser limitado o máximo possível e usado apenas quando, na opinião do médico prescritor, as vantagens específicas do medicamento superam o risco.

5.7 Hipertermia Maligna (HM)

A solução injetável de brometo de rocurônio não foi estudada em pacientes suscetíveis à HM. Como a solução injetável de brometo de rocurônio é sempre usada com outros agentes, e a ocorrência de hipertermia maligna durante a anestesia é possível mesmo na ausência de agentes desencadeantes conhecidos, os médicos devem estar familiarizados com sinais precoces, diagnóstico confirmatório e tratamento da hipertermia maligna antes do início de qualquer anestésico [ver *Reações Adversas (6.2)*].

Num estudo com animais em suínos suscetíveis à HM, a administração de solução injetável de brometo de rocurônio não pareceu desencadear hipertermia maligna.

5.8 Tempo de Circulação Prolongado

As condições associadas a um aumento do tempo de atraso circulatório, por exemplo, doença cardiovascular ou idade avançada, podem estar associadas a um atraso no tempo de início [ver *Dosagem e Administração* (2.6)].

5.9 Prolongamento do Intervalo QT

A análise geral dos dados de ECG em pacientes pediátricos indica que o uso concomitante de solução injetável de brometo de rocurônio com agentes anestésicos gerais pode prolongar o intervalo QTc [ver *Estudos Clínicos* (14.3)].

5.10 Condições/Medicamentos que Causam Potenciação ou Resistência a Potenciação de Bloqueio Neuromuscular: Verificou-se que os agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes exibem profundos efeitos de bloqueio neuromuscular em pacientes caquéticos ou debilitados, pacientes com doenças neuromusculares e pacientes com carcinomatose.

Certos anestésicos por inalação, particularmente enflurano e isoflurano, antibióticos, sais de magnésio, lítio, anestésicos locais, procainamida e quinidina demonstraram aumentar a duração do bloqueio neuromuscular e diminuir os requisitos de infusão de agentes bloqueadores neuromusculares [ver *Interações Medicamentosas* (7.3)].

Nesses ou em outros pacientes em que se pode antecipar a potencialização do bloqueio neuromuscular ou a dificuldade de reversão, deve-se considerar uma diminuição da dose inicial recomendada de solução injetável de brometo de rocurônio [ver *Dosagem e Administração* (2.6)].

Resistência: A resistência a agentes não despolarizantes, consistente com a regulação positiva dos receptores de acetilcolina do músculo esquelético, está associada a queimaduras, atrofia por desuso, desnervação e trauma muscular direto. A regulação positiva do receptor também pode contribuir para a resistência a relaxantes musculares não despolarizantes, que às vezes se desenvolvem em pacientes com paralisia cerebral, pacientes que recebem cronicamente agentes anticonvulsivantes, como carbamazepina ou fenitoína, ou com exposição crônica a agentes não despolarizantes. Quando a solução injetável de brometo de rocurônio é administrada a esses pacientes, podem ocorrer durações mais curtas do bloqueio neuromuscular e as taxas de infusão podem ser maiores devido ao desenvolvimento de resistência a relaxantes musculares não despolarizantes.

Potenciação ou Resistência: Anormalidades graves de ácido-base e/ou eletrólitos podem potencializar ou causar resistência à ação bloqueadora neuromuscular da solução injetável de brometo de rocurônio. Não existem dados disponíveis nesses pacientes e não podem ser feitas recomendações posológicas.

O bloqueio neuromuscular induzido por solução injetável de brometo de rocurônio foi modificado por alcalose e acidose em porcos experimentais. A acidose respiratória e metabólica prolongaram o tempo de

recuperação. A potência da solução injetável de brometo de rocurônio foi significativamente aumentada na acidose metabólica e alcalose, mas foi reduzida na alcalose respiratória. Além disso, a experiência com outros medicamentos sugeriu que o desequilíbrio eletrolítico agudo (por exemplo, diarreia) ou crônico (por exemplo, insuficiência adrenocortical) pode alterar o bloqueio neuromuscular. Como o desequilíbrio eletrolítico e o desequilíbrio ácido-base são geralmente misturados, pode ocorrer melhora ou inibição.

5.11 Incompatibilidade com soluções alcalinas

A solução injetável de brometo de rocurônio, que tem um pH ácido, não deve ser misturada com soluções alcalinas (por exemplo, soluções de barbitúrico) na mesma seringa ou administrada simultaneamente durante a infusão intravenosa através da mesma agulha.

5.12 Aumento da Resistência Vascular Pulmonar

A solução injetável de brometo de rocurônio pode estar associada ao aumento da resistência vascular pulmonar, portanto, é necessário cuidado em pacientes com hipertensão pulmonar ou doença cardíaca valvar [ver Estudos Clínicos (14.1)].

5.13 Uso em Pacientes com Miastenia

Em pacientes com miastenia gravis ou síndrome miastênica (Eaton-Lambert), pequenas doses de agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes podem ter efeitos profundos. Nesses pacientes, um estimulador de nervo periférico e o uso de uma pequena dose de teste podem ser úteis no monitoramento da resposta à administração de relaxantes musculares.

5.14 Extravasamento

Se ocorrer extravasamento, pode estar associado a sinais ou sintomas de irritação local. A injeção ou infusão deve ser interrompida imediatamente e reiniciada em outra veia.

6 REAÇÕES ADVERSAS

Em ensaios clínicos, as reações adversas mais comuns (2%) são hipotensão e hipertensão transitórias. As seguintes reações adversas são descritas ou descritas em mais detalhes em outras seções:

- Anafilaxia [ver Advertências e Precauções (5.2)]
- Paralisia residual [ver Advertências e Precauções (5.5)]
- Miopatia [ver Advertências e Precauções (5.6)]
- Aumento da resistência vascular pulmonar [ver Advertências e Precauções (5.12)]

6.1 Experiência de Ensaios Clínicos

Uma vez que os ensaios clínicos são conduzidos em condições amplamente variáveis, as reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um produto não podem ser comparadas diretamente com as taxas nos ensaios clínicos de outro produto e podem não refletir as taxas observadas na prática.

Os estudos clínicos nos EUA (n = 1137) e na Europa (n = 1394) totalizaram 2531 pacientes. Os pacientes expostos nos estudos clínicos dos EUA fornecem a base para o cálculo das taxas das reações adversas. As seguintes reações adversas foram relatadas em pacientes que receberam solução injetável de brometo de rocurônio (todos os eventos julgados pelos pesquisadores durante os ensaios clínicos como tendo uma possível relação causal):

Reações adversas em mais de 1% dos pacientes: Nenhuma

Reações adversas em menos de 1% dos pacientes (provavelmente relacionados ou desconhecidos da relação):

Cardiovasculares: arritmia, eletrocardiograma anormal, taquicardia Digestivo: náusea, vômito

Respiratório: asma (broncoespasmo, sibilância ou ronco), soluço. Pele e anexos: erupção cutânea, edema no local da injeção, prurido

Nos estudos europeus, as reações mais comumente relatadas foram hipotensão transitória (2%) e hipertensão (2%); estes foram relatados com maior frequência do que nos estudos dos EUA (0,1% e 0,1%). Alterações na frequência cardíaca e pressão arterial foram definidas de maneira diferente dos estudos nos EUA, nos quais as alterações nos parâmetros cardiovasculares não foram consideradas eventos adversos, a menos que julgadas pelo investigador como inesperadas, clinicamente significativas ou consideradas relacionadas à histamina.

Em um estudo clínico em pacientes com doença cardiovascular clinicamente significativa submetida a cirurgia de revascularização do miocárdio, foram relatados hipertensão e taquicardia em alguns pacientes, mas essas ocorrências foram menos frequentes em pacientes que receberam medicamentos bloqueadores dos canais beta ou de cálcio. Em alguns pacientes, a solução injetável de brometo de rocurônio foi associada a aumentos transitórios (30% ou mais) na resistência vascular pulmonar. Em outro estudo clínico de pacientes submetidos à cirurgia da aorta abdominal, foram observados aumentos transitórios (30% ou mais) na resistência vascular pulmonar em cerca de 24% dos pacientes que receberam solução injetável de brometo de rocurônio 0,6 ou 0,9 mg/kg.

Em estudos com pacientes pediátricos em todo o mundo (n = 704), a taquicardia ocorreu em uma incidência de 5,3% (n = 37) e foi considerada pelo investigador como relatada em 10 casos (1,4%).

6.2 Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-aprovação da solução injetável de brometo de rocurônio. Como estas reações são notificadas a partir de uma população de dimensão incerta, nem sempre é possível estimar de forma confiável a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Distúrbios do sistema imunológico: Na prática clínica, houve relatos de reações alérgicas graves (reações anafiláticas e anafilatóides e choque) com solução injetável de brometo de rocurônio, incluindo algumas que foram com risco de vida e fatais [ver *Advertências e Precauções* (5.2)].

Distúrbios gerais e condições do local de administração: Houve relatos de hipertermia maligna com o uso de solução injetável de brometo de rocurônio [ver *Advertências e Precauções* (5.7)].

7 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

7.1 Antibióticos

Os medicamentos que podem aumentar a ação bloqueadora neuromuscular de agentes não despolarizantes, como a solução injetável de brometo de rocurônio, incluem certos antibióticos (por exemplo, aminoglicosídeos; vancomicina; tetraciclina; bacitracina; polimixinas; colistina e colistimetato

de sódio). Se estes antibióticos forem utilizados em conjunto com a solução injetável de brometo de rocurônio, pode ocorrer prolongamento do bloqueio neuromuscular.

7.2 Anticonvulsivos

Em 2 de 4 pacientes que receberam terapia anticonvulsivante crônica, foi observada resistência aparente aos efeitos da solução injetável de brometo de rocurônio na forma de magnitude diminuída do bloqueio neuromuscular ou duração clínica reduzida. Como com outros medicamentos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, se a solução injetável de brometo de rocurônio for administrada a pacientes que recebem agentes anticonvulsivantes crônicos como carbamazepina ou fenitoína, podem ocorrer durações mais curtas do bloqueio neuromuscular e as taxas de infusão podem ser maiores devido ao desenvolvimento de resistência a relaxantes musculares não despolarizantes. Embora o mecanismo para o desenvolvimento dessa resistência não seja conhecido, a regulação positiva do receptor pode ser um fator contribuinte [ver *Advertências e Precauções (5.10)*].

7.3 Anestésicos inalatórios

Foi demonstrado que o uso de anestésicos inalatórios aumenta a atividade de outros agentes bloqueadores neuromusculares (enflurano > isoflurano > halotano).

O isoflurano e o enflurano também podem prolongar a duração da ação das doses iniciais e de manutenção da solução injetável de brometo de rocurônio e diminuir em 40% a necessidade média de infusão da solução injetável de brometo de rocurônio em comparação à anestesia com opioide/óxido nitroso/oxigênio. Não foi demonstrada interação definitiva entre a solução injetável de brometo de rocurônio e o halotano. Em um estudo, o uso de enflurano em 10 pacientes resultou em um aumento de 20% na duração clínica média da dose inicial de intubação e em 37% na duração de doses subsequentes de manutenção, quando comparadas no mesmo estudo com 10 pacientes sob anestesia com opioides/óxido nitroso/oxigênio. A duração clínica das doses iniciais da solução injetável de brometo de rocurônio de 0,57 a 0,85 mg/kg sob anestesia com enflurano ou isoflurano, conforme utilizada clinicamente, foi aumentada em 11% e 23%, respectivamente. A duração das doses de manutenção foi afetada em maior extensão, aumentando de 30% a 50% sob anestesia com enflurano ou isoflurano.

A potenciação por esses agentes também é observada em relação às taxas de infusão da solução injetável de brometo de rocurônio necessária para manter aproximadamente 95% do bloqueio neuromuscular. Sob anestesia com isoflurano e enflurano, as taxas de infusão diminuem em aproximadamente 40% em comparação à anestesia com opioide/óxido nitroso/oxigênio. O tempo médio de recuperação espontânea (de 25% a 75% do controle T₁) não é afetado pelo halotano, mas é prolongado pelo enflurano (15% ou mais) e isoflurano (62% ou mais). A recuperação induzida por reversão do bloqueio neuromuscular da solução injetável de brometo de rocurônio é minimamente afetada pela técnica anestésica [Ver *Dosagem e Administração (2.6)* e *Advertências e Precauções (5.10)*].

7.4 Carbonato de lítio

Foi demonstrado que o lítio aumenta a duração do bloqueio neuromuscular e diminui os requisitos de infusão de agentes bloqueadores neuromusculares [ver *Advertências e Precauções (5.10)*].

7.5 Anestésicos locais

Demonstrou-se que os anestésicos locais aumentam a duração do bloqueio neuromuscular e diminuem os requisitos de infusão de agentes bloqueadores neuromusculares [ver *Advertências e Precauções (5.10)*].

7.6 Magnésio

Os sais de magnésio administrados para o tratamento de toxemia da gravidez podem aumentar o bloqueio neuromuscular [ver *Advertências e Precauções (5.10)*].

7.7 Relaxantes musculares não despolarizantes

Não há estudos controlados que documentem o uso da solução injetável de brometo de rocurônio antes ou depois de outros relaxantes musculares não despolarizantes. Foram observadas interações quando outros relaxantes musculares não despolarizantes foram administrados em sucessão.

7.8 Procainamida

Foi demonstrado que o lítio aumenta a duração do bloqueio neuromuscular e diminui os requisitos de infusão de agentes bloqueadores neuromusculares [ver *Advertências e Precauções (5.10)*].

7.9 Propofol

O uso de propofol para indução e manutenção da anestesia não altera a duração clínica ou as características de recuperação após doses recomendadas de solução injetável de brometo de rocurônio.

7.10 Quinidina

A injeção de quinidina durante a recuperação do uso de relaxantes musculares está associada a paralisia recorrente. Essa possibilidade também deve ser considerada para a solução injetável de brometo de rocurônio [ver *Advertências e Precauções (5.10)*].

7.11 Succinilcolina

O uso da solução injetável de brometo de rocurônio antes da succinilcolina, com o objetivo de atenuar alguns dos efeitos colaterais da succinilcolina, não foi estudado.

Se a solução injetável de brometo de rocurônio for administrada após a administração de succinilcolina, ela não deve ser administrada até que a recuperação da succinilcolina seja observada. A duração média da ação da solução injetável de brometo de rocurônio 0,6 mg/kg administrada após uma dose de 1 mg/kg de succinilcolina quando T₁ retornou a 75% do controle foi de 36 minutos (intervalo: 14-57, n = 12) vs. 28 minutos (intervalo: 17-51, n = 12) sem succinilcolina.

8 USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

8.1 Gravidez

Estudos de toxicologia do desenvolvimento foram realizados com brometo de rocurônio em coelhos e ratos prenhes, conscientes e não ventilados. A inibição da função neuromuscular foi o desfecho da seleção de doses altas. A dose máxima tolerada serviu como dose alta e foi administrada por via intravenosa 3 vezes ao dia em ratos (0,3 mg/kg, 15%-30% da dose de intubação humana de 0,6-1,2 mg/kg com base na unidade de superfície corporal de mg/m²) do dia 6 ao 17 e aos coelhos (0,02 mg/kg, dose humana a 25%) do dia 6 ao 18 da gravidez. O tratamento em altas doses causou sintomas agudos de disfunção respiratória devido à atividade farmacológica do medicamento. Não foi observada teratogenicidade nessas espécies

de animais. A incidência de morte embrionária tardia aumentou com a alta dose em ratos, provavelmente devido à deficiência de oxigênio. Portanto, essa descoberta provavelmente não tem relevância para os seres humanos, já que a ventilação mecânica imediata do paciente intubado evitará efetivamente a hipóxia embrião/fetal. No entanto, não existem estudos adequados e bem controlados na mulher grávida. A solução injetável de brometo de rocurônio deve ser usada durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

8.2 Trabalho de parto e Parto

O uso da solução injetável de brometo de rocurônio na cesariana foi estudado em um número limitado de pacientes [ver *Estudos Clínicos (14.1)*]. A solução injetável de brometo de rocurônio não é recomendada para indução rápida de sequência em pacientes em cesariana.

8.4 Uso pediátrico

O uso da solução injetável de brometo de rocurônio foi estudado em pacientes pediátricos de 3 meses a 14 anos de idade sob anestesia com halotano. Dos pacientes pediátricos anestesiados com halotano que não receberam atropina para indução, cerca de 80% experimentaram um aumento transitório (30% ou mais) na frequência cardíaca após a intubação. Um dos 19 lactantes anestesiados com halotano e fentanil que receberam atropina para indução experimentaram essa magnitude de mudança [ver *Dosagem e Administração (2.6)* e *Estudos Clínicos (14.3)*].

A solução injetável de brometo de rocurônio também foi estudada em pacientes pediátricos até 17 anos de idade, incluindo neonatos, sob anestesia com sevoflurano (indução) e isoflurano/óxido nítrico (manutenção). O tempo de início e a duração clínica variaram com a dose, a idade do paciente e a técnica anestésica. A análise geral dos dados de ECG em pacientes pediátricos indica que o uso concomitante de solução injetável de brometo de rocurônio com agentes anestésicos gerais pode prolongar o intervalo QTc. Os dados também sugerem que a solução injetável de brometo de rocurônio pode aumentar a frequência cardíaca. No entanto, não foi possível identificar conclusivamente um efeito da solução injetável de brometo de rocurônio independente do efeito da anestesia e de outros fatores. Além disso, ao examinar os níveis plasmáticos de solução injetável de brometo de rocurônio em correlação com o prolongamento do intervalo QTc, nenhuma relação foi observada [ver *Dosagem e Administração (2.6)*, *Advertências e Precauções (5.9)* e *Estudos Clínicos (14.3)*].

A solução injetável de brometo de rocurônio não é recomendada para intubação rápida em sequência em pacientes pediátricos. As recomendações para uso em pacientes pediátricos são discutidas em outras seções [ver *Dosagem e Administração (2.6)* e *Farmacologia Clínica (12.2)*].

8.5 Uso geriátrico

A solução injetável de brometo de rocurônio foi administrada em 140 pacientes geriátricos (65 anos ou mais) em ensaios clínicos nos EUA e 128 pacientes geriátricos em estudos clínicos europeus. O perfil farmacocinético observado para pacientes geriátricos (n = 20) foi semelhante ao de outros pacientes cirúrgicos adultos [ver *Farmacologia Clínica (12.3)*]. O tempo de início e a duração da ação foram ligeiramente mais longos em pacientes geriátricos (n = 43) em ensaios clínicos. As experiências e recomendações clínicas para uso em pacientes geriátricos são discutidas em outras seções [consulte

Dosagem e Administração (2.6), Advertências e Precauções (5.5), Farmacologia Clínica (12.2) e Estudos Clínicos (14.2)].

8.6 Pacientes com comprometimento hepático

Como a solução injetável de brometo de rocurônio é excretada principalmente pelo fígado, deve ser usada com cautela em pacientes com comprometimento hepático clinicamente significativo. A solução injetável de brometo de rocurônio 0,6 mg/kg foi estudada em um número limitado de pacientes (n = 9) com comprometimento hepático clinicamente significativo sob anestesia de isoflurano em estado estacionário. Após a solução injetável de brometo de rocurônio 0,6 mg/kg, a duração clínica média (intervalo) de 60 (35-166) minutos foi moderadamente prolongada em comparação com 42 minutos em pacientes com função hepática normal. O tempo médio de recuperação de 53 minutos também foi prolongado em pacientes com cirrose, comparado a 20 minutos em pacientes com função hepática normal. Quatro dos 8 pacientes com cirrose, que receberam solução injetável de brometo de rocurônio 0,6 mg/kg sob anestesia com opioide/óxido nitroso/oxigênio, não obtiveram bloqueio completo. Essas descobertas são consistentes com o aumento do volume de distribuição no estado estacionário observado em pacientes com comprometimento hepático significativo [ver *Farmacologia Clínica (12.3)*]. Se usado para indução rápida de sequência em pacientes com ascite, pode ser necessário um aumento da dose inicial para garantir o bloqueio completo. A duração será prolongada nesses casos. O uso de doses superiores a 0,6 mg/kg não foi estudado [ver *Dosagem e Administração (2.6)*].

8.7 Pacientes com disfunção renal

Devido ao papel limitado do rim na excreção da solução injetável de brometo de rocurônio, devem ser seguidas as diretrizes usuais de dosagem. Em pacientes com disfunção renal, a duração do bloqueio neuromuscular não foi prolongada; no entanto, houve uma variabilidade individual substancial (intervalo: 22-90 minutos) [ver *Farmacologia Clínica (12.3)*].

10 SUPERDOSE

A superdose com agentes bloqueadores neuromusculares pode resultar em bloqueio neuromuscular além do tempo necessário para cirurgia e anestesia. O tratamento primário é a manutenção de uma via aérea patente, ventilação controlada e sedação adequada até garantir a recuperação da função neuromuscular normal. Uma vez observada a evidência de recuperação do bloqueio neuromuscular, a recuperação adicional pode ser facilitada pela administração de um agente anticolinesterásico em conjunto com um agente anticolinérgico apropriado.

Reversão do bloqueio neuromuscular: Os agentes anticolinesterásicos não devem ser administrados antes da demonstração de alguma recuperação espontânea do bloqueio neuromuscular. Recomenda-se o uso de um estimulador de nervos para documentar a recuperação.

Os pacientes devem ser avaliados quanto à evidência clínica adequada de recuperação neuromuscular, por exemplo, 5 segundos de elevação da cabeça, fonação adequada, ventilação e permeabilidade das vias aéreas superiores. A ventilação deve ser assistida enquanto os pacientes apresentam sinais de fraqueza muscular.

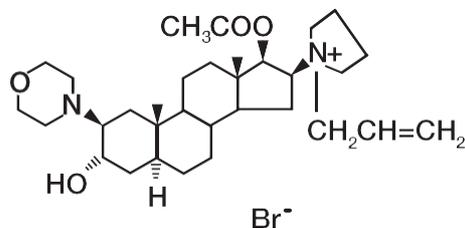
A recuperação pode demorar na presença de debilitação, carcinomatose e uso concomitante de certos

medicamentos que aumentam o bloqueio neuromuscular ou causam depressão respiratória separadamente. Sob tais circunstâncias, a administração é a mesma do bloqueio neuromuscular prolongado.

11 DESCRIÇÃO

A solução injetável de brometo de rocurônio é um agente bloqueador neuromuscular não despolarizante, com início rápido a intermediário, dependendo da dose e duração intermediária. O brometo de rocurônio é quimicamente designado como brometo de 1- [17β- (acetiloxi) -3α-hidroxi-2β- (4-morfolinil) -5α-androstan-16β-il] -1- (2-propenil) pirrolidínio.

A fórmula estrutural é:



A fórmula química é C₃₂H₅₃BrN₂O₄ com um peso molecular de 609,70. O coeficiente de partição do brometo de rocurônio em n-octanol/água é de 0,5 a 20°C.

A solução injetável de brometo de rocurônio é fornecida como uma solução isotônica estéril, não pirogênica, transparente, incolor a amarelo/laranja, somente para injeção intravenosa. Cada ml contém 10 mg de brometo de rocurônio e 2 mg de acetato de sódio. A solução aquosa é ajustada à isotonicidade com cloreto de sódio (3,10 mg/mL) e a um pH de 4 com ácido acético e/ou hidróxido de sódio.

12 FARMACOLOGIA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Ação

A solução injetável de brometo de rocurônio é um agente bloqueador neuromuscular não despolarizante, com início rápido a intermediário, dependendo da dose e duração intermediária. Ela atua competindo por receptores colinérgicos na placa final do motor. Essa ação é antagonizada por inibidores da acetilcolinesterase, como neostigmina e edrofônio.

12.2 Farmacodinâmica

O ED₉₅ (dose necessária para produzir 95% de supressão da primeira resposta mecanomiográfica [T₁] [MMG] do músculo adutor do polegar [polegada]) à estimulação supramaximal indireta de quatro estímulos (TOF – Train of Four) do nervo ulnar) durante o opioide/óxido nítrico/oxigênio a anestesia é de aproximadamente 0,3 mg/kg. A variabilidade do paciente em torno da dose de ED₉₅ sugere que 50% dos pacientes exibirão depressão em T₁ de 91% a 97%.

A Tabela 4 apresenta condições de intubação em pacientes com intubação iniciada aos 60 a 70 segundos.

Tabela 4: Porcentagem de condições de intubação excelentes ou boas e tempo médio (intervalo)

Tempo para conclusão da intubação em pacientes com intubação iniciada aos 60 a 70 segundos

Solução injetável de brometo de rocurônio Dose (mg/kg) Administrada por mais de 5 s	Porcentagem de Pacientes com Excelente ou Boas Condições de Intubação	Tempo para Conclusão de Intubação (min)
Adultos* 18 a 64 anos		
0,45 (n = 43)	86%	1,6 (1,0-7,0)
0,6 (n = 51)	96%	1,6 (1,0-3,2)
Lactantes† 3 meses a 1 ano		
0,6 (n = 18)	100%	1,0 (1,0-1,5)
Pediátrico† 1 a 12 anos		
0,6 (n = 12)	100%	1,0 (0,5-2,3)

* Excluí pacientes submetidos à cesariana.

† Pacientes pediátricos estavam sob anestesia com halotano.

Excelentes condições de intubação = maxilar relaxado, cordas vocais separadas e imóveis, sem movimento diafragmático. Boas condições de intubação = igual a excelente, mas com algum movimento diafragmático.

A Tabela 5 apresenta o tempo de início e a duração clínica da dose inicial da solução injetável de brometo de rocurônio sob anestesia com opioide/óxido nitroso/oxigênio em adultos e pacientes geriátricos e sob anestesia com halotano em pacientes pediátricos.

Tabela 5: Tempo médio (Intervalo) para início e duração clínica após a dose inicial (Intubação) durante a anestesia com opioides/óxido nitroso/oxigênio (Adultos) e anestesia com halotano (Pacientes pediátricos)

Dose de solução injetável de brometo de rocurônio (mg/kg) administrada por mais de 5 s	Tempo para ≥ 80% de bloqueio (min)	Tempo até bloqueio máximo (min)	Duração clínica (min)
Adultos 18 a 64 anos			
0,45 (n = 50)	1,3 (0,8-6,2)	3,0 (1,3-8,2)	22 (12-31)
0,6 (n = 142)	1,0 (0,4-6,0)	1,8 (0,6-13,0)	31 (15-85)
0,9 (n = 20)	1,1 (0,3-3,8)	1,4 (0,8-6,2)	58 (27-111)
1,2 (n = 18)	0,7 (0,4-1,7)	1,0 (0,6-4,7)	67 (38-160)
Geriátrico ≥ 65 anos			
0,6 (n = 31)	2,3 (1,0-8,3)	3,7 (1,3-11,3)	46 (22-73)
0,9 (n = 5)	2,0 (1,0-3,0)	2,5 (1,2-5,0)	62 (49-75)
1,2 (n = 7)	1,0 (0,8-3,5)	1,3 (1,2-4,7)	94 (64-138)
Lactantes 3 meses a 1 ano			
0,6 (n = 17)	—	0,8 (0,3-3,0)	41 (24-68)
0,8 (n = 9)	—	0,7 (0,5-0,8)	40 (27-70)
Pediátrico 1 a 12 anos			
0,6 (n = 27)	0,8 (0,4-2,0)	1,0 (0,5-3,3)	26 (17-39)
0,8 (n = 18)	—	0,5 (0,3-1,0)	30 (17-56)

n = o número de pacientes que tiveram tempo até o bloqueio máximo registrado.

Duração clínica = tempo até o retorno a 25% do controle T₁. Os pacientes que receberam doses de 0,45 mg/kg que atingiram menos de 90% do bloqueio (16% desses pacientes) tiveram recuperação de cerca de 12 a 15 minutos a 25%.

A Tabela 6 apresenta o tempo de início e a duração clínica da dose inicial da solução injetável de brometo de rocurônio sob anestesia com sevoflurano (indução) e isoflurano/óxido nitroso (manutenção) em pacientes pediátricos.

Tabela 6: Tempo médio (Intervalo) para início e duração clínica após a dose inicial (Intubação) durante a anestesia com sevoflurano (indução) e isoflurano/óxido nitroso (manutenção) (Pacientes pediátricos)

Dose de solução injetável de brometo de rocurônio (mg/kg) administrada por mais de 5 s	Tempo até bloqueio máximo (min)	Tempo para reaparecer T ₃ (min)
Neonatos nascidos até 28 dias		
0,45 (n = 5)	1,1 (0,6-2,2)	40,3 (32,5-62,6)
0,6 (n = 10)	1,0 (0,2-2,1)	49,7 (16,6-119,0)
1 (n = 6)	0,6 (0,3-1,8)	114,4 (92,6-136,3)
Lactantes de 28 dias a ≤ 3 meses		
0,45 (n = 9)	0,5 (0,4-1,3)	49,1 (13,5-79,9)
0,6 (n = 11)	0,4 [0,2 - 0,8]	59,8 (32,3-87,8)
1 (n = 5)	0,3 [0,2 - 0,7]	103,3 (90,8-155,4)
Crianças > 3 meses a ≤ 2 anos		
0,45 (n = 17)	0,8 (0,3-1,9)	39,2 (16,9-59,4)
0,6 (n = 29)	0,6 (0,2-1,6)	44,2 (18,9-68,8)
1 (n = 15)	0,5 (0,2-1,5)	72,0 (36,2-128,2)
Crianças > 2 anos a ≤ 11 anos		
0,45 (n = 14)	0,9 (0,4-1,9)	21,5 (17,5-38,0)
0,6 (n = 37)	0,8 (0,3-1,7)	36,7 (20,1-65,9)
1 (n = 16)	0,7 (0,4-1,2)	53,1 (31,2-89,9)
Adolescentes > 11 a ≤ 17 anos		
0,45 (n = 18)	1,0 (0,5-1,7)	37,5 (18,3-65,7)
0,6 (n = 31)	0,9 (0,2-2,1)	41,4 (16,3-91,2)
1 (n = 14)	0,7 (0,5-1,2)	67,1 (25,6-93,8)

n = número de pacientes com o maior número de observações por tempo até o bloqueio máximo ou reaparecimento T₃.

O tempo para bloqueio de 80% ou mais e a duração clínica em função da dose são apresentados nas Figuras 1 e 2.

Figura 1: Tempo para bloqueio de 80% ou mais versus dose inicial da solução injetável de brometo de rocurônio por faixa etária (mediana, percentil 25 e 75 e valores individuais)

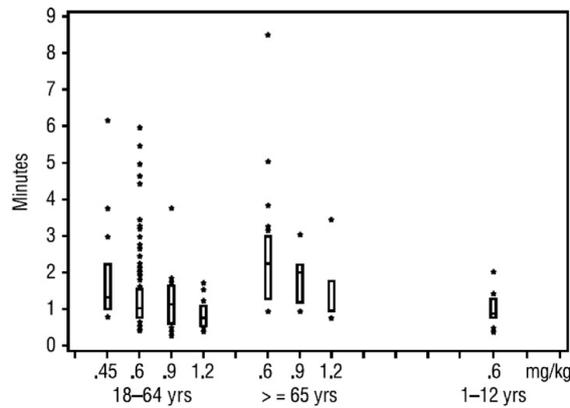
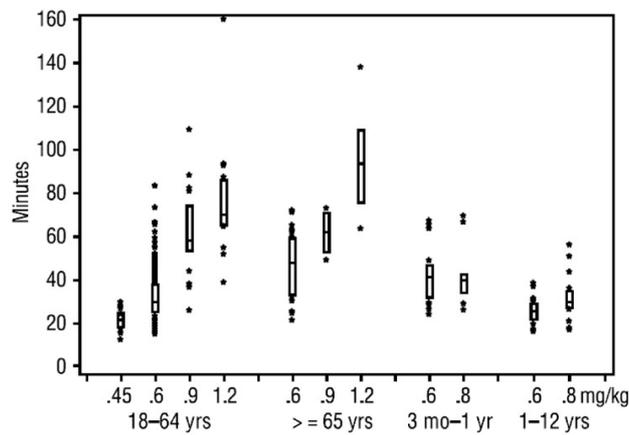
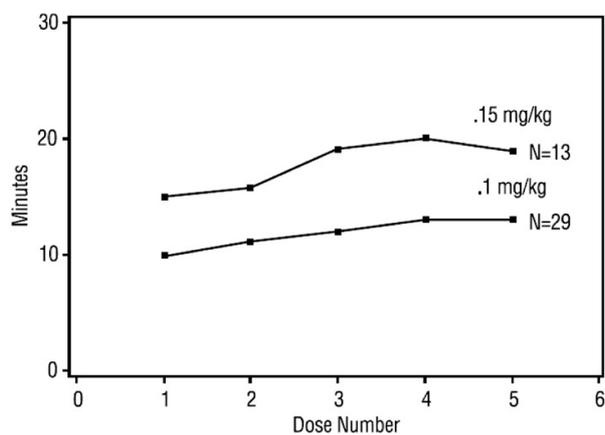


Figura 2: Duração do efeito clínico versus dose inicial da solução injetável de brometo de rocurônio por faixa etária (mediana, percentil 25 e 75 e valores individuais)



As durações clínicas das 5 primeiras doses de manutenção, nos pacientes que recebem 5 ou mais doses de manutenção, estão representadas na Figura 3 [ver *Dosagem e Administração* (2.4)].

Figura 3: Duração do efeito clínico versus número de doses de manutenção de solução injetável de brometo de rocurônio, por dose



Quando a recuperação espontânea atinge 25% do controle T_1 , o bloqueio neuromuscular produzido pela solução injetável de brometo de rocurônio é rapidamente revertido com agentes anticolinesterásicos, por exemplo, edrofônio ou neostigmina.

A recuperação espontânea mediana de 25% a 75% de T_1 foi em 13 minutos em pacientes adultos. Quando o bloqueio neuromuscular foi revertido em 36 adultos em T_1 de 22% a 27%, a recuperação para T_1 de 89 (50-132)% e T_4/T_1 de 69 (38-92)% foi alcançada em 5 minutos. Apenas 5 dos 320 adultos revertidos receberam uma dose adicional de agente de reversão. A dose mediana (faixa) de neostigmina foi de 0,04 (0,01-0,09) mg/kg e a dose mediana (faixa) de edrofônio foi de 0,5 (0,3-1,0) mg/kg.

Em pacientes geriátricos (n = 51) revertidos com neostigmina, a mediana T_4/T_1 aumentou de 40% para 88% em 5 minutos.

Em ensaios clínicos com halotano, os pacientes pediátricos (n = 27) que receberam 0,5 mg/kg de edrofônio tiveram aumentos na mediana T_4/T_1 de 37% na reversão para 93% após 2 minutos. Os pacientes pediátricos (n = 58) que receberam 1 mg/kg de edrofônio tiveram aumentos na mediana T_4/T_1 de 72% na reversão para 100% após 2 minutos. Os lactantes (n = 10) que foram revertidos com 0,03 mg/kg de neostigmina recuperaram de 25% a 75% de T_1 em 4 minutos.

Não houve relatos de recuperação clínica da função neuromuscular inferior à satisfatória.

A ação bloqueadora neuromuscular da solução injetável de brometo de rocurônio pode ser aumentada na presença de potentes anestésicos inalatórios [ver *Interações Medicamentosas (7.3)*].

Hemodinâmica: Não houve efeitos relacionados à dose na incidência de alterações da linha de base (30% ou mais) na pressão arterial média (PAM) ou na frequência cardíaca associada à administração de solução injetável de brometo de rocurônio no intervalo de doses de 0,12 a 1,2 mg/kg (4 x ED_{95}) dentro de 5 minutos após a administração da solução injetável de brometo de rocurônio e antes da intubação. Aumentos ou diminuições na PAM foram observados em 2% a 5% dos pacientes geriátricos e outros adultos e em cerca de 1% dos pacientes pediátricos. Alterações da frequência cardíaca (30% ou mais) ocorreram em 0% a 2% dos pacientes geriátricos e outros adultos. Taquicardia (30% ou mais) ocorreu em 12 dos 127 pacientes pediátricos. A maioria dos pacientes pediátricos que desenvolveram taquicardia era de um único estudo em que os pacientes foram anestesiados com halotano e que não receberam atropina para indução [ver *Estudos Clínicos (14.3)*]. Nos estudos norte-americanos, a laringoscopia e a intubação traqueal após a administração de solução injetável de brometo de rocurônio foram acompanhadas por taquicardia transitória (aumento de 30% ou mais) em cerca de um terço dos pacientes adultos sob anestesia com opioide/óxido nítrico/oxigênio. Estudos em animais indicaram que a razão do bloqueio vagal: neuromuscular após a administração de solução injetável de brometo de rocurônio é menor que o rocurônio, mas maior que o pancurônio. A taquicardia observada em alguns pacientes pode resultar dessa atividade de bloqueio vagal.

Depuração de histamina: Em estudos de depuração de histamina, ocorreram concentrações clinicamente significativas de histamina plasmática em 1 de 88 pacientes. Os sinais clínicos de depuração de histamina (rubor, erupção cutânea ou broncoespasmo) associados à administração de solução injetável de brometo

de rocurônio foram avaliados em ensaios clínicos e relatados em 9 de 1137 (0,8%) pacientes.

12.3 Farmacocinética

Pacientes adultos e geriátricos: em um esforço para maximizar as informações coletadas nos estudos farmacocinéticos *in vivo*, os dados dos estudos foram usados para desenvolver estimativas populacionais dos parâmetros para as subpopulações representadas (por exemplo, geriátrico, pediátrico, comprometimento renal e hepático). Essas estimativas populacionais e uma medida da variabilidade estimada estão contidas na seção a seguir.

Após administração intravenosa de solução injetável de brometo de rocurônio, os níveis plasmáticos de rocurônio seguem um modelo aberto de três compartimentos. A meia-vida de distribuição rápida é de 1 a 2 minutos e a meia-vida de distribuição mais lenta é de 14 a 18 minutos. O rocurônio está ligado aproximadamente a 30% às proteínas plasmáticas humanas. Em pacientes geriátricos e outros pacientes adultos cirúrgicos submetidos a anestesia com opioides/óxido nitroso/oxigênio ou inalatória, o perfil farmacocinético observado permaneceu praticamente inalterado [ver *Dosagem e Administração (2.6)*].

Parâmetros PK	Adultos (entre 27 e 58 anos)	Geriátricos (≥ 65 anos)
Depuração (L/kg/h)	0,25 (0,08)	0,21 (0,06)
Volume de distribuição em estado estacionário (L/kg)	0,25 (0,04)	0,22 (0,03)
$t_{1/2 \beta}$ Eliminação (h)	1,4 (0,4)	1,5 (0,4)

Estudos de distribuição, metabolismo e excreção em gatos e cães indicam que o rocurônio é eliminado principalmente pelo fígado. O análogo do rocurônio 17-desacetil-rocurônio, um metabólito, foi raramente observado no plasma ou na urina de seres humanos, em doses únicas de 0,5 a 1 mg/kg, com ou sem infusão subsequente (por até 12 horas) de rocurônio. No gato, o 17-desacetil-rocurônio possui aproximadamente um vigésimo da potência de bloqueio neuromuscular do rocurônio. Os efeitos da insuficiência renal e da doença hepática na farmacocinética e farmacodinâmica do rocurônio em humanos são consistentes com essas descobertas.

Em geral, os pacientes submetidos a transplante de rim de cadáver têm uma pequena redução na depuração, que é compensada farmacocineticamente por um aumento correspondente no volume, de modo que o efeito líquido é uma meia-vida plasmática inalterada. Os pacientes com cirrose hepática demonstrada apresentam um aumento acentuado no seu volume de distribuição, resultando em uma meia-vida plasmática aproximadamente duas vezes maior que a dos pacientes com função hepática normal. A Tabela 8 mostra os parâmetros farmacocinéticos em indivíduos com insuficiência renal ou hepática.

Tabela 8: Parâmetros farmacocinéticos médios (SD) em adultos com função renal e hepática normal (n = 10, 23 a 65 anos), pacientes transplantados renais (n = 10, 21 a 45 anos) e pacientes com disfunção hepática (n = 9 31 a 67 anos) durante a anestesia com isoflurano

Parâmetros PK	Função renal e hepática normal	Pacientes com transplante renal	Pacientes com disfunção hepática

Depuração (L/kg/h)	0,16 (0,05)*	0,13 (0,04)	0,13 (0,06)
Volume de distribuição em estado estacionário (L/kg)	0,26 (0,03)	0,34 (0,11)	0,53 (0,14)
t _{1/2} β Eliminação (h)	2,4 (0,8)*	2,4 (1,1)	4,3 (2,6)

* As diferenças no t_{1/2} β calculados e CI entre este estudo e o estudo em jovens adultos versus geriátricos (≥ 65 anos) estão relacionadas às diferentes populações amostrais e técnicas anestésicas.

O resultado efetivo dessas descobertas é que indivíduos com insuficiência renal têm durações clínicas semelhantes, mas um pouco mais variáveis, do que a duração esperada em indivíduos com função renal normal. Pacientes com insuficiência hepática, devido ao grande aumento de volume, podem demonstrar durações clínicas próximas de 1,5 vezes a dos indivíduos com função hepática normal. Em ambas as populações, o clínico deve individualizar a dose de acordo com as necessidades do paciente [ver *Dosagem e Administração* (2.6)].

A redistribuição de tecidos é responsável por grande parte (cerca de 80%) da quantidade inicial de rocurônio administrada. À medida que os compartimentos de tecido se enchem com a administração contínua (4-8 horas), menos medicamento é redistribuído para fora do local da ação e, para uma dose única de infusão, a taxa de manutenção do bloqueio neuromuscular cai para cerca de 20% da taxa de infusão inicial. O uso de uma dose de carga e uma menor taxa de infusão reduz a necessidade de ajuste da dose.

Pacientes pediátricos: Sob anestesia com halotano, a duração clínica dos efeitos da solução injetável de brometo de rocurônio não variou com a idade em pacientes de 4 meses a 8 anos de idade. A meia-vida terminal e outros parâmetros farmacocinéticos do rocurônio nesses pacientes pediátricos são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9: Parâmetros farmacocinéticos médios (SD) do rocurônio em pacientes pediátricos (idades de 3 a 12 meses, n = 6; 1 a 3 anos, n = 5; 3 a 8 anos, n = 7) durante anestesia com halotano

Parâmetros PK	Faixa etária do paciente		
	3 a < 12 meses	1 a < 3 anos	3 a < 8 anos
Depuração (L/kg/h)	0,35 (0,08)	0,32 (0,07)	0,44 (0,16)
Volume de distribuição em estado estacionário (L/kg)	0,30 (0,04)	0,26 (0,06)	0,21 (0,03)
t _{1/2} β Eliminação (h)	1,3 (0,5)	1,1 (0,7)	0,8 (0,3)

A farmacocinética da solução injetável de brometo de rocurônio foi avaliada usando uma análise populacional dos conjuntos de dados farmacocinéticos reunidos de 2 ensaios sob anestesia com sevoflurano (indução) e isoflurano/óxido nitroso (manutenção). Todos os parâmetros farmacocinéticos foram linearmente proporcionais ao peso corporal. Em pacientes com menos de 18 anos, a depuração plasmática (CL) e o volume de distribuição (V_{ss}) aumentam com o peso corporal (kg) e a idade (anos). Como resultado, a meia-vida terminal da solução injetável de brometo de rocurônio diminui com o aumento da idade de 1,1 hora para 0,7-0,8 hora. A Tabela 10 apresenta os parâmetros farmacocinéticos nas diferentes faixas etárias dos estudos com anestesia com sevoflurano (indução) e isoflurano/óxido

nitroso (manutenção).

Tabela 10: Parâmetros farmacocinéticos médios (SD) do rocurônio em pacientes pediátricos durante anestesia com sevoflurano (indução) e isoflurano/óxido nitroso (manutenção)

Parâmetros PK	Faixa etária do paciente				
	Nascimento até < 28 dias	28 dias a ≤ 3 meses	3 meses a ≤ 2 anos	2 a ≤ 11 anos	11 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)

13 TOXICOLOGIA NÃO-CLÍNICA

13.1 Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento de fertilidade

Não foram realizados estudos em animais com brometo de rocurônio para avaliar o potencial carcinogênico ou a diminuição da fertilidade. Os estudos de mutagenicidade (teste de Ames, análise de aberrações cromossômicas em células de mamíferos e teste de micronúcleo) realizados com brometo de rocurônio não sugeriram potencial mutagênico.

14 ESTUDOS CLÍNICOS

Em estudos clínicos nos EUA, um total de 1137 pacientes recebeu solução injetável de brometo de rocurônio, incluindo 176 pediátricos, 140 geriátricos, 55 obstétricos e 766 outros adultos. A maioria dos pacientes (90%) apresentava status físico ASA I ou II, cerca de 9% eram ASA III e 10 pacientes (submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio ou cirurgia valvar) eram ASA IV. Em estudos clínicos europeus, um total de 1394 pacientes recebeu solução injetável de brometo de rocurônio, incluindo 52 pediátricos, 128 geriátricos (65 anos ou mais) e 1214 outros adultos.

14.1 Pacientes Adultos

A intubação usando doses de solução injetável de brometo de rocurônio de 0,6 a 0,85 mg/kg foi avaliada em 203 adultos em 11 estudos clínicos. Condições de intubação excelentes a boas foram geralmente alcançadas em 2 minutos e o bloqueio máximo ocorreu em 3 minutos na maioria dos pacientes. As doses dentro desse intervalo proporcionam relaxamento clínico por um tempo médio (intervalo) de 33 (14-85) minutos sob anestesia com opioide/óxido nitroso/oxigênio. Doses maiores (0,9 e 1,2 mg/kg) foram avaliados em 2 estudos com 19 e 16 pacientes sob anestesia com opioide/óxido nitroso/oxigênio e proporcionaram 58 (27-111) e 67 (38-160) minutos de relaxamento clínico, respectivamente.

Doença Cardiovascular: Em um estudo clínico, 10 pacientes com doença cardiovascular clinicamente significativa, submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, receberam uma dose inicial de 0,6 mg/kg de solução injetável de brometo de rocurônio. O bloqueio neuromuscular foi mantido durante a cirurgia com doses de manutenção em bolus de 0,3 mg/kg. Após a indução, a infusão contínua de 8 mcg/kg/min de solução injetável de brometo de rocurônio produziu relaxamento suficiente para suportar ventilação mecânica por 6 a 12 horas na unidade de terapia intensiva cirúrgica (UTI) enquanto os pacientes estavam se recuperando da cirurgia.

Intubação rápida em sequência: A intubação foi avaliada em pacientes em 6 estudos clínicos em que a anestesia foi induzida com tiopental (3-6 mg/kg) ou propofol (1,5-2,5 mg/kg) em combinação com fentanil (25 mcg/kg) ou alfentanil (1 mg). A maioria dos pacientes também recebeu uma pré-medicação como midazolam ou temazepam. A maioria dos pacientes tentou intubação dentro de 60 a 90 segundos após a administração de solução injetável de brometo de rocurônio 0,6 mg/kg ou succinilcolina 1 a 1,5 mg/kg. Excelentes ou boas condições de intubação foram alcançadas em 119/120 (99% [intervalo de confiança de 95%: 95% -99,9%]) pacientes que receberam solução injetável de brometo de rocurônio e em 108/110 (98% [94% -99,8%]) pacientes que receberam succinilcolina. A duração da ação da solução injetável de brometo de rocurônio 0,6 mg/kg é maior que a succinilcolina e nesta dose é aproximadamente equivalente à duração de outros medicamentos bloqueadores neuromusculares de ação intermediária.

Pacientes obesos: A solução injetável de brometo de rocurônio foi administrada de acordo com o peso corporal real (PCA) na maioria dos estudos clínicos. A administração de solução injetável de brometo de rocurônio em 47 de 330 (14%) pacientes que estavam pelo menos 30% ou mais acima do seu peso corporal ideal (PCI) não foi associada a diferenças clinicamente significativas no início, duração, recuperação ou reversão de bloqueio neuromuscular induzido por solução injetável de brometo de rocurônio.

Em um estudo clínico em pacientes obesos, a solução injetável de brometo de rocurônio 0,6 mg/kg foi administrada de acordo com PCA (n = 12) ou PCI (n = 11). Pacientes obesos dosados de acordo com o PCI tiveram um tempo maior até o bloqueio máximo, uma duração clínica mediana (intervalo) menor de 25 (14-29) minutos e não alcançaram condições de intubação comparáveis àquelas dosadas com base no PCA. Esses resultados apoiam a recomendação de que pacientes obesos sejam dosados com base no peso corporal real [ver *Dosagem e Administração* (2.6)].

Pacientes obstétricos: Solução injetável de brometo de rocurônio 0,6 mg/kg foi administrada com tiopental, 3 a 4 mg/kg (n = 13) ou 4 a 6 mg/kg (n = 42), para rápida indução sequencial da anestesia para cesariana. Nenhum neonato teve escores APGAR superiores a 7 aos 5 minutos. As concentrações plasmáticas venosas umbilicais foram de 18% das concentrações maternas no momento do parto. As condições de intubação foram ruins ou inadequadas em 5 de 13 mulheres que receberam 3 a 4 mg/kg de tiopental quando a intubação foi tentada 60 segundos após a injeção do medicamento. A solução injetável de brometo de rocurônio não é, portanto, recomendada para indução rápida de sequência em pacientes em cesariana.

14.2 Pacientes Geriátricos

A solução injetável de brometo de rocurônio foi avaliada em 55 pacientes geriátricos (idades de 65 a 80 anos) em 6 estudos clínicos. Doses de 0,6 mg/kg proporcionaram condições de intubação excelentes a boas em um tempo médio (intervalo) de 2,3 (1-8) minutos. Os tempos de recuperação de 25% a 75% após essas doses não foram prolongados em pacientes geriátricos em comparação com outros pacientes adultos [ver *Dosagem e Administração* (2.6) e *Uso em Populações Específicas* (8.5)].

14.3 Pacientes Pediátricos

A solução injetável de brometo de rocurônio 0,45, 0,6 ou 1 mg/kg foi avaliada sob anestesia com sevoflurano (indução) e isoflurano/óxido nitroso (manutenção) para intubação em 326 pacientes em 2 estudos. Em um desses estudos, os requisitos de bolus de manutenção e infusão foram avaliados em 137

pacientes. Em todas as faixas etárias, doses de 0,6 mg/kg deram tempo ao bloqueio máximo em cerca de 1 minuto. Em todas as faixas etárias, o tempo médio (intervalo) de reaparecimento de T₃ para doses de 0,6 mg/kg foi mais curto nas crianças [36,7 (20,1-65,9) minutos] e mais longo nos lactantes [59,8 (32,3-87,8) minutos]. Para pacientes pediátricos com mais de 3 meses, o tempo para recuperação foi menor após a interrupção da manutenção da infusão quando comparado à manutenção em bolus [ver *Dosagem e Administração (2.6) e Uso em Populações Específicas (8.4)*].

A solução injetável de brometo de rocurônio 0,6 ou 0,8 mg/kg foi avaliada para intubação em 75 pacientes pediátricos (n = 28; idade: 3 a 12 meses, n = 47; idade: 1 a 12 anos) em 3 estudos com halotano (1% a 5%) e óxido nitroso (60% -70%) em oxigênio. Doses de 0,6 mg/kg forneceram um tempo médio (intervalo) até o bloqueio máximo de 1 (0,5-3,3) minuto (s). Esta dose proporcionou um tempo médio (intervalo) de relaxamento clínico de 41 (24-68) minutos em lactantes de 3 meses a 1 ano de idade e 26 (17-39) minutos em pacientes pediátricos de 1 a 12 anos [ver *Dosagem e Administração (2.6) e Uso em Populações Específicas (8.4)*].

16 COMO ABASTECER/ARMAZENAR E MANIPULAR

Solução injetável de brometo de rocurônio, 10 mg/mL está disponível em:

NDC 67457-228-05

50 mg/5ml, frasco-ampola para injetáveis de 5 ml, caixa de 10

NDC 67457-228-10

100 mg/10 ml, frasco-ampola para injetáveis de 10 ml, caixa de 10

A solução injetável de brometo de rocurônio deve ser armazenada em um ambiente refrigerado, de 2° a 8°C (36° a 46°F). **NÃO CONGELE.** Após a remoção da refrigeração para as condições de armazenamento à temperatura ambiente (25°C / 77°F), use a solução injetável de brometo de rocurônio dentro de 60 dias. Use frascos para injetáveis abertos de solução injetável de brometo de rocurônio dentro de 30 dias.

Segurança e manuseio: Não há limite específico de exposição no trabalho para solução injetável de brometo de rocurônio. Em caso de contato com os olhos, lave com água por pelo menos 10 minutos.

17 INFORMAÇÕES DE ACONSELHAMENTO AOS PACIENTES

Obtenha informações sobre o histórico médico do paciente, medicamentos atuais, histórico de hipersensibilidade ao brometo de rocurônio ou outros agentes bloqueadores neuromusculares. Se aplicável, informe seus pacientes que determinadas condições médicas e medicamentos podem influenciar no funcionamento da solução injetável de brometo de rocurônio.

Além disso, informe seu paciente que foram relatadas reações anafiláticas graves a agentes bloqueadores neuromusculares, incluindo solução injetável de brometo de rocurônio. Como a reatividade cruzada alérgica foi relatada nesta classe, solicite informações aos seus pacientes sobre reações anafiláticas anteriores a outros agentes bloqueadores neuromusculares.

Fabricado para:
Mylan Institutional LLC
Rockford, IL 61103 EUA

Fabricado por:
Gland Pharma Ltd
Hyderabad 500 0430
Índia

Importado por:
Mylan Laboratórios Ltda.
Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118.
Campos dos Goytacazes - RJ - CEP: 28110-000
CNPJ: 11.643.096/0001-22

www.mylan.com.br
SAC: 0800 020 0817

Bula de acordo com o país de origem, traduzida para o português, de acordo com VOTO N° 143/2020/SEI/DIRE4/ANVISA

 **Mylan®**