

# ANMEIXIN®

## Injeção de Brometo de Rocurônio

Deve ser administrado apenas por médicos experientes

### [Nome do medicamento]

Nome comum: Injeção de Brometo de Rocurônio

Nome em inglês: Rocuronium Bromide Injection

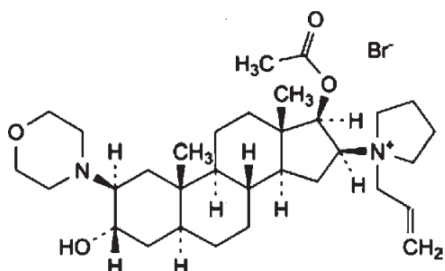
Pinyin chinês: Luokuxiu'an Zhushuye

[**ingrediente**] O ingrediente principal é o Brometo de Rocurônio.

Nome químico: 1-[17β-(acetoxi)-3α-hidroxi-2β-(4-morfolinil)-5α-androstan-16β-y1]-1-(2-propenil)

Pirrolidínio.

Estrutura química:



Fórmula molecular: C32H53BrN2O4

Peso molecular: 609,70

Excipientes: acetato de sódio, cloreto de sódio, ácido acético e água para injetáveis

### [Aparência]

A injeção de Brometo de Rocurônio é um líquido transparente de incolor a amarelado.

### [Indicações]

Medicamento auxiliar para anestesia geral, usado para intubação traqueal durante a indução de rotina da anestesia e manutenção do bloqueio neuromuscular do músculo esquelético durante cirurgia.

[**Concentração**] (1) 2,5ml:25mg (2) 5ml:50mg

### [Dosagem e Administração]

A injeção de Brometo de Rocurônio pode ser armazenada de 8~30 °C por 12 semanas. Depois de retirado do refrigerador, não é recomendável colocá-lo novamente.

### Administração

A injeção de Brometo de Rocurônio destina-se apenas ao uso intravenoso. Pode ser administrado por via intravenosa ou por perfusão contínua.

### Doses

Como em outros bloqueadores neuromusculares, a dose de Rocurônio deve ser individualizada. Os seguintes fatores devem ser devidamente considerados ao determinar a dosagem do medicamento:

Método de anestesia, tempo de operação, método de sedação e tempo de ventilação mecânica, interação de outras drogas aplicadas no mesmo momento e a condição do paciente, etc. Recomenda-se o uso de técnicas de monitoramento de bloqueio neuromuscular adequadas para avaliar a profundidade e a recuperação.

Os anestésicos inalados podem realmente aumentar o bloqueio neuromuscular do Rocurônio, mas o efeito sinérgico desse medicamento só é clinicamente significativo quando a concentração dos anestésicos inalados no tecido atinge a concentração necessária para produzir o efeito. Portanto, durante operação prolongada (mais de 1 hora) sob anestesia

inalatória, o Rocurônio deve ser reduzido na posologia de manutenção, estendido o intervalo entre as doses ou diminuído na taxa de infusão. (Veja [Interação medicamentosa])

Para pacientes adultos, as seguintes recomendações de dosagem podem ser usadas como uma diretriz geral para aplicações clínicas de bloqueio neuromuscular em intubação endotraqueal e várias operações longas.

### Cirurgia

#### Intubação

A dose de intubação padrão na anestesia convencional é de 0,6mg/kg, o que pode fornecer condições de intubação satisfatórias em quase todos os pacientes em 60 segundos.

#### Dose de manutenção:

A dose de manutenção recomendada é de 0,15mg/kg, que pode ser reduzida apropriadamente para 0,075~0,1mg/kg em pacientes com anestesia inalatória de longa duração. É administrado com uma recuperação de 25% do valor de controle ou 2-3 contrações musculares no estímulo do nervo periférico.

#### Infusão contínua:

Se a infusão contínua for necessária, recomenda-se injetar a dose de ataque de 0,6 mg/kg por via intravenosa primeiro e, em seguida, continuar a infusão quando o bloqueio neuromuscular começar a se recuperar. Ajuste adequadamente a taxa de infusão para manter as contrações musculares em cerca de 10% de recuperação do valor de controle ou 1-2 contrações no estímulo do nervo periférico. Sob anestesia intravenosa em adultos, a faixa da taxa de gotejamento para manter esse nível de bloqueio neuromuscular é 5-10µg/kg/min e 5-6 µg/kg/min sob anestesia inalatória. Como a quantidade de infusão necessária varia de acordo com a pessoa e o método de anestesia, o monitoramento contínuo do bloqueio neuromuscular é recomendado durante a administração da infusão.

#### Dose para pacientes geriátricos, doenças hepáticas e/ou biliares e/ou pacientes com insuficiência renal:

A dose padrão para intubação traqueal em pacientes geriátricos, doenças hepáticas e/ou biliares e/ou pacientes com insuficiência renal durante a anestesia de rotina é de 0,6mg/kg.

Independentemente do método de anestesia, a dose de manutenção recomendada para esses pacientes é de 0,075-0,1mg/kg, e a taxa de infusão é de 5-6µg/kg/min. (Consulte o gotejamento contínuo, consulte também [Avisos e precauções])

#### Dose para pacientes com sobrepeso e obesos:

Em pacientes com sobrepeso e obesos (referente a pacientes cujo peso corporal excede 30% ou mais do peso corporal padrão), a dose deve ser reduzida de forma adequada considerando a composição do tecido muscular.

#### Dose para pacientes pediátricos:

Para bebês (28 dias a 23 meses), crianças (2-11 anos) e adolescentes (12-18 anos), as doses de intubação e manutenção recomendadas durante a indução de rotina da anestesia são semelhantes às dos adultos.

Exceto para crianças, a taxa de infusões contínuas em bebês e adolescentes é a mesma que em adultos. As crianças podem precisar de uma taxa de infusão mais alta. Recomenda-se que as crianças usem a mesma taxa de infusão inicial que os adultos, mas a taxa de infusão deve ser ajustada durante a cirurgia para manter a amplitude das contrações musculares em cerca de 10% de recuperação do valor de controle ou 1-2 espasmos no estímulo do nervo periférico.

Não há informações suficientes para recomendar o uso em recém nascidos (0-1 mês).

#### [Reação adversa]

As reações adversas mais comuns incluem dor/reação no local da injeção, alterações nos sinais vitais e bloqueio neuromuscular prolongado. As reações adversas graves notificadas com mais frequência durante acompanhamento de pós

comercialização são reações alérgicas e anafilatóides e sintomas relacionados. Veja a tabela abaixo.

Tabela 1: Reações adversas

MedDRA Classificação	MedDRA Termo preferido*	
	Incomum / Raro b (< 1/100, > 1/10 000)	Muito raro (< 1/10 000)
Sistema imunológico anormal		Hipersensibilidade
		Hipersensibilidade imediata
		Reação anafilatóide imediata
		Choque anafilático imediato
		Choque anafilático imediato semelhante
Abnormalidade do sistema nervoso		Paralisia de relaxamento
Abnormalidade cardíaca	Taquicardia	
Abnormalidade de vaso sanguíneo	Hipotensão	Falha circulatória e choque
		Rubor
Abnormalidade de respiração, tórax e mediastino		Broncoespasmo
Abnormalidade da pele e tecido subcutâneo		Angioedema
		Urticária
		Irritação na pele
		Eritema
Abnormalidade do tecido musculoesquelético e conjuntivo		Fraqueza muscular c
		Miopatia esteroide c
Abnormalidade sistêmica e desconforto no local de administração	Ineficaz	Edema facial
	Eficácia do medicamento/tratamento reduzido	Febre maligna
	Eficácia do medicamento/tratamento aumentado	
	Dor no local da injeção	
	Reação no local de injeção	
Lesões, envenenamento e complicações cirúrgicas	Tempo prolongado de bloqueio neuromuscular	Complicações das vias aéreas durante a anestesia
	Reanimação da anestesia retardada	

### MedDRA Versão 8.1

a. As estimativas de frequência são derivadas de relatórios de acompanhamento de pós comercialização e dados de literatura geral.

b. Os dados de acompanhamento de pós comercialização não podem fornecer uma taxa de incidência precisa, portanto, a frequência de relatórios é dividida em dois tipos.

c. Uso a longo prazo na UTI

#### Hipersensibilidade imediata (hipersensibilidade imediata/reação anafilatóide)

Embora muito raro, houve relatos de reações alérgicas graves a medicamentos bloqueadores neuromusculares, incluindo injeção de Brometo de Rocurônio. As reações de hipersensibilidade/anafilatóides imediatas incluem; como broncoespasmo, alterações cardiovasculares (como hipotensão e taquicardia, insuficiência circulatória-choque) e alterações cutâneas (como angioedema, urticária). Essas reações são até letais em alguns casos. Dada a possível gravidade dessas reações, os médicos devem sempre tomar as medidas preventivas necessárias (consulte [Advertências e Precauções]).

Sabe-se que os bloqueadores neuromusculares podem induzir a liberação local e sistêmica de histamina. Portanto, ao usar este tipo de medicamento, deve-se observar de vez em quando que pode ocorrer coceira e eritema e/ou reações sistêmicas semelhantes à histamina (reação anafilatóide) no local da injeção (ver reações de hipersensibilidade imediata acima). Estudos clínicos descobriram que após injeção intravenosa rápida de 0,3-0,9mg/kg, o nível médio de histamina no plasma pode aumentar ligeiramente.

#### Prolongamento do bloqueio neuromuscular

A reação adversa mais comum dos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes é o efeito farmacológico prolongado do medicamento, que excede o tempo de ação clinicamente necessário. Este efeito terá diferentes manifestações clínicas, desde fraqueza do músculo esquelético até insuficiência respiratória ou apneia causada por paralisia profunda do músculo esquelético a longo prazo.

#### Miopatia

Houveram relatos de miopatia após o uso combinado de vários bloqueadores neuromusculares e corticosteroides na UTI (consulte [Advertências e precauções]).

### **Reação local no local da injeção**

Há relatos de dor no local da injeção durante a indução em sequência rápida da anestesia, principalmente quando o paciente não perdeu completamente a consciência, principalmente quando o Propofol é usado como indutor. Em estudos clínicos, quando o Propofol é usado como um indutor de sequência rápida para anestesia, dor no local da injeção é observada em 16% dos pacientes. Quando a anestesia de indução em sequência rápida é realizada com Fentanil e Tiopental sódico, dor no local da injeção é observada em menos de 0,5% dos pacientes.

### **Experiência em ensaios clínicos**

Como os ensaios clínicos são conduzidos em condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas nos ensaios clínicos de outro medicamento e podem não refletir as observadas na prática.

Os estudos clínicos nos EUA (n=1.137) e na Europa (n=1.394) totalizaram 2.531 pacientes. Os pacientes expostos nos estudos clínicos dos EUA fornecem a base para o cálculo das taxas de reações adversas. As seguintes reações adversas foram relatadas em pacientes aos quais foi administrada injeção de Brometo de Rocurônio (todos os eventos avaliados pelos pesquisadores durante os ensaios clínicos têm uma possível relação causal):

Reações adversas em mais de 1% dos pacientes:

Nenhuma

Reações adversas em menos de 1% dos pacientes (provavelmente relação desconhecida):

Cardiovascular: arritmia, eletrocardiograma anormal, taquicardia

Digestivo: náuseas, vômitos

Respiratório: asma (broncoespasmo, respiração ofegante ou roncos), soluço

Pele: erupção cutânea, edema no local da injeção, prurido

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

Em um estudo clínico em pacientes com doença cardiovascular clinicamente significativa submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, hipertensão e taquicardia foram relatadas em alguns pacientes, mas essas ocorrências foram menos frequentes em pacientes recebendo beta ou drogas bloqueadoras dos canais de cálcio. Em alguns pacientes, a injeção 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, aumentos transitórios (30% ou mais) na resistência vascular pulmonar foram observados em cerca de 24% dos pacientes que receberam injeção de Brometo de Rocurônio 0,6 ou 0,9 mg/kg.

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

### **[Contraindicações]**

A injeção de Brometo de Rocurônio é contraindicada em pacientes com hipersensibilidade ao Brometo de Rocurônio ou aos íons brometo ou a qualquer excipiente deste produto.

### **[Avisos e Precauções]**

Necessidade de anestesia adequada

A injeção de Brometo de Rocurônio não tem efeito sobre a consciência, início da dor ou atividade da função cerebral. Portanto, sua administração deve ser acompanhada de anestesia ou sedação adequada.

### **Administração e monitoramento apropriados**

A injeção de Brometo de Rocurônio deve ser administrada em dosagens cuidadosamente ajustadas por ou sob a supervisão de médicos experientes que estejam 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. É recomendado que os médicos que administram agentes bloqueadores neuromusculares, como injeção de Brometo de Rocurônio, empreguem um estimulador de nervo periférico para monitorar o efeito da droga, a necessidade de doses adicionais, a adequação da recuperação espontânea ou antagonismo e para diminuir as complicações da sobredosagem se forem administradas doses adicionais.

Se a cânula de succinilcolina for usada, a injeção de Brometo de Rocurônio pode ser usada depois que o paciente se recuperar clinicamente do bloqueio neuromuscular induzido pela succinilcolina.

### **Paralisia dos músculos respiratórios**

Como a injeção de Brometo de Rocurônio pode causar paralisia dos músculos respiratórios, os pacientes que usam esse medicamento devem receber suporte ventilatório até que a respiração espontânea esteja suficientemente recuperada. Como ocorre com todos os bloqueadores neuromusculares, é importante antecipar a dificuldade de intubação, especialmente ao usar esse bloqueador neuromuscular para a indução anestésica de sequência rápida.

### **Paralisia Residual**

Para evitar complicações decorrentes da paralisia residual, recomenda-se extubar somente após o paciente ter se recuperado do bloqueio neuromuscular. Pacientes geriátricos (65 anos ou mais) podem apresentar risco maior 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 usado como parte da prática clínica padrão, o uso de injeção de Sugamadex sódico ou outro agente de reversão do bloqueio neuromuscular deve ser considerado, especialmente nos casos em que a paralisia residual é mais provável de ocorrer.

### **Reação anafilática imediata**

A reação anafilática imediata pode ocorrer após o uso de drogas bloqueadoras neuromusculares. Medidas preventivas sempre devem ser tomadas contra esta reação. Também devem ser tomadas precauções em pacientes que tiveram reações anafiláticas anteriores a outros agentes bloqueadores neuromusculares, uma vez que foi relatada reatividade cruzada entre agentes bloqueadores neuromusculares, tanto despolarizantes quanto não despolarizantes.

### **Uso de longo prazo em uma unidade de terapia intensiva.**

A injeção de Brometo de Rocurônio não foi estudada para uso de longo prazo na unidade de terapia intensiva (UTI). Tal como acontece com outros bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, a tolerância aparente à injeção 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 a recuperação com a ajuda de um estimulador de

nervos. Doses adicionais de injeção de Brometo de Rocurônio ou qualquer outro agente bloqueador neuromuscular não devem ser administradas até que haja uma resposta definida (uma contração do nervo periférico) à estimulação nervosa. Paralisia prolongada e/ou fraqueza do músculo esquelético podem ser notados durante as tentativas iniciais de desmame dos pacientes ventiladores que receberam cronicamente drogas bloqueadoras neuromusculares na UTI.

Foi relatada miopatia após administração em longo prazo de outros agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes na UTI, isoladamente ou em combinação com corticoterapia. Portanto, para pacientes que recebem agentes bloqueadores neuromusculares e corticosteroides, o período de uso do agente bloqueador neuromuscular deve ser limitado tanto quanto possível e usado apenas no ambiente onde, na opinião do médico prescritor, as vantagens específicas do medicamento superam o risco.

### **Impacto na capacidade de dirigir e operar máquinas**

Uma vez que este produto é usado como um adjuvante da anestesia geral, para pacientes que podem andar, medidas preventivas de rotina devem ser tomadas após a anestesia geral.

### **As seguintes condições podem afetar a farmacocinética e/ou farmacodinâmica da injeção de Brometo de Rocurônio:**

#### **Doenças hepáticas e/ou biliares e/ou insuficiência renal**

Uma vez que o Brometo de Rocurônio é eliminado pela urina e pela bile, o Rocurônio deve ser usado com cautela em pacientes com doença hepática e/ou do trato biliar clinicamente significativa e/ou insuficiência renal. Nesses pacientes, quando administrado 0,6 mg/kg, a duração da ação do medicamento é prolongada.

#### **Tempo de Circulação Prolongada**

Condições relacionadas ao tempo de circulação prolongada, como doenças cardiovasculares, idade avançada, edema, etc., levam a um aumento no volume de distribuição, o que pode retardar o efeito. À medida que a depuração plasmática diminui, a duração da ação do medicamento também pode ser estendida.

#### **Doenças neuromusculares**

Como outras drogas bloqueadoras neuromusculares, o Rocurônio deve ser usado com extrema cautela em pacientes com doenças neuromusculares ou que tiveram poliomielite, uma vez que nesses pacientes a resposta às drogas bloqueadoras neuromusculares pode ser significativamente alterada. Este grau de mudança e direção pode variar muito. Em pacientes com miastenia gravis ou síndrome miastênica (Eaton-Lambert), pequenas doses de Rocurônio podem ter um efeito significativo, a dose deve ser ajustada de acordo com a resposta.

#### **Baixa temperatura**

Durante a cirurgia em condições de baixa temperatura, o efeito de bloqueio neuromuscular do Rocurônio é aumentado e a duração é prolongada.

#### **Obesidade**

Como acontece com outras drogas bloqueadoras neuromusculares, quando a dose é calculada com base no peso corporal real do paciente, o Rocurônio pode prolongar a duração da ação da droga e o tempo de recuperação natural em pacientes obesos.

#### **Queimaduras**

Pacientes com queimaduras são conhecidos por serem resistentes aos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes. Portanto, recomenda-se ajustar a dose de acordo com a resposta do paciente.

#### **Condições/drogas que causam potencialização ou resistência a bloqueio neuromuscular** **Potencialização**

Descobriu-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.

Para esses pacientes ou outros pacientes que têm dificuldade em aumentar ou reverter o bloqueio neuromuscular, a dose inicial recomendada deve ser reduzida.

Hipocalemia (por exemplo, vômitos graves, diarreia e após tratamento com diurético), hipermagnesemia, hipocalcemia (após transfusão de sangue extensa), hipoproteïnemia, desidratação, acidose, hipercapnia.

Portanto, desequilíbrios eletrolíticos graves, alterações no pH sanguíneo ou desidratação devem ser corrigidos sempre que possível.

#### **Resistência**

A resistência das drogas não despolarizantes é consistente com a regulação positiva dos receptores de acetilcolina no músculo esquelético e está relacionada à atrofia por desuso, desnervar e trauma muscular direto. A resistência a drogas não despolarizantes em pacientes com paralisia cerebral também pode estar relacionada à regulação positiva do receptor. Quando administrado a esses pacientes, a duração do bloqueio neuromuscular pode ser encurtada e o número de administrações pode ser maior devido à resistência ao bloqueio neuromuscular não despolarizante.

#### **Avaliação da evidência clínica para recuperação**

Os pacientes devem ser avaliados quanto à evidência clínica de recuperação neuromuscular, por exemplo, elevação da cabeça por 5 segundos, vocalização adequada, ventilação e desobstrução das vias aéreas superiores. Quando os pacientes mostram sinais de fraqueza muscular, a ventilação deve ser mantida. No caso de fadiga, câncer e uso concomitante de determinado medicamento que aumenta os bloqueios neuromusculares ou medicamentos que causam depressão respiratória, a recuperação pode ser retardada. Nesse caso, o tratamento é igual ao mencionado em Overdose.

#### **Inspecção visual**

Quando a solução e o recipiente permitirem, antes da injeção ser administrada, deve-se observar se há partículas na solução injetável e a transparência da solução. Se houver partículas, não use a injeção.

#### **Segurança e manuseio**

Não há limites de exposição especiais para este produto. Se ocorrer contato com os olhos, enxágue com água por pelo menos 10 minutos.

#### **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.

#### **[Medicamentos para mulheres grávidas e lactantes]**

Não há dados suficientes para avaliar o potencial dano do Rocurônio ao feto na gravidez humana. Até o momento, não há dados de pesquisas com animais que sugiram evidências de tais efeitos colaterais. Para mulheres grávidas, a aplicação de Rocurônio deve ser determinada pelo médico assistente após pesar os prós e os contras.

Como os sais de magnésio podem aumentar o bloqueio neuromuscular, o antagonismo do bloqueio neuromuscular residual em mulheres submetidas a terapia com sal de magnésio para intoxicação induzida pela gravidez pode ser insatisfatório ou inibido. Portanto, a quantidade de injeção de Brometo de Rocurônio nesses pacientes deve ser reduzida e a titulação da dose deve ser baseada na resposta de contração.

A concentração de Rocurônio no leite de ratas lactantes não era óbvia e não existem dados sobre o uso de Rocurônio durante a lactação humana. Portanto, somente quando o médico assistente achar que as vantagens superam as desvantagens,

o Rocurônio pode ser usado em mulheres que amamentam.

**[Pacientes pediátricos]** Veja [Dosagem e administração] ou siga instruções do médico.

**[Pacientes geriátricos]** Veja [Dosagem e administração] ou siga as instruções do médico.

**[Interações medicamentosas]** Os medicamentos a seguir podem afetar a intensidade e/ou a duração da ação dos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes.

#### **Potencialização**

O uso de anestésicos inalatórios demonstrou aumentar 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 injeção de Brometo de Rocurônio e diminuir a necessidade de infusão média de injeção de Brometo de Rocurônio em 40% em comparação com a anestesia com opioide/óxido nítrico/oxigênio. Nenhuma interação definitiva entre injeção de Brometo de Rocurônio e halotano foi demonstrada. 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 um aumento de 37% na duração das doses de manutenção subsequentes, quando comparado no mesmo estudo a 10 pacientes sob opioide /óxido nítrico/anestesia com oxigênio. A duração clínica das doses iniciais de injeção de Brometo de Rocurônio de 0,57 a 0,85 mg/kg sob anestesia com enflurano ou isoflurano, conforme usado clinicamente, foi aumentada em 11% e 23%, respectivamente. A duração das doses de manutenção foi afetada em grande extensão, aumentando em 30% a 50% sob anestesia com enflurano ou isoflurano. A potencialização por esses agentes também é observada em relação às taxas de infusão de injeção de brometo de Rocurônio necessária para manter o bloqueio neuromuscular de aproximadamente 95%. Sob anestesia com isoflurano e enflurano, as taxas de infusão diminuem em aproximadamente 40% em comparação com a anestesia com opioide/óxido nítrico /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% mais) e isoflurano (62% mais). A recuperação induzida pela reversão do bloqueio neuromuscular por injeção de Brometo de Rocurônio é minimamente afetada pela técnica anestésica (consulte [Advertências e precauções]). Após a intubação com succinilcolina (consulte [Advertências e precauções]). O uso de injeção de Brometo de Rocurônio antes da succinilcolina, com o objetivo de atenuar alguns dos efeitos colaterais da succinilcolina, não foi estudado. Se a injeção de Brometo de Rocurônio for administrada após a administração de succinilcolina, não deve ser administrada até que seja observada a recuperação da succinilcolina. A duração média da ação da injeção de Brometo de Rocurônio 0,6 mg/kg administrada após uma dose de 1 mg/kg de succinilcolina quando T1 voltou a 75% do controle foi de 36 minutos (intervalo: 14-57, n=12) vs. 28 minutos (intervalo: 17-51, n=12) sem succinilcolina.

#### **Outras drogas:**

Drogas que podem aumentar a ação de bloqueio neuromuscular de agentes não despolarizantes, como injeção de Brometo de Rocurônio, incluem certos antibióticos (por exemplo, aminoglicosídeos, vancomicina, tetraciclina, lincosamida e antibióticos peptídicos, antibióticos acidamida-penicilina). Se esses antibióticos forem usados em conjunto com a injeção de Brometo de Rocurônio, pode ocorrer prolongamento do bloqueio neuromuscular.

Diuréticos, quinidina e seus isômeros quinina, sais de magnésio, bloqueadores de íons de cálcio, sais de lítio, anestésicos locais (injeção intravenosa de lidocaína, administração epidural de bupivacaína)

e fenitoína ou administração aguda de bloqueadores-P.

A procainamida demonstrou aumentar a duração do bloqueio neuromuscular e reduzir a necessidade de infusão de drogas bloqueadoras neuromusculares.

Foi relatado que a curarização ocorre quando são usados os seguintes medicamentos após a cirurgia: aminoglicosídeos, lincosamida, peptídeos e antibióticos acidamida-penicilina, quinidina, quinina e sais de magnésio (ver [Advertências e Precauções]).

#### **Efeito de enfraquecimento**

Uso prolongado de fenitoína ou carbamazepina. Entre os 4 pacientes que recebem tratamento anticonvulsivante há muito tempo, 2 pacientes apresentam resistência óbvia à injeção de Brometo de Rocurônio, e a manifestação é que o grau de bloqueio neuromuscular é enfraquecido ou o tempo de ação clínica é encurtado. Tal como acontece com outros bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, se a injeção de Brometo de Rocurônio for administrada a pacientes que estão recebendo medicamentos anticonvulsivantes (como carbamazepina ou fenitoína sódica) por um longo tempo, a duração do bloqueio neuromuscular pode ser reduzida e devido à tolerância para drogas bloqueadoras neuromusculares não despolarizantes, a taxa de infusão pode ser maior. Embora não esteja claro como a resistência é formada, a regulação positiva dos receptores pode ser um fator contribuinte.

Inibidores de protease (gabelato, ulinastatina).

#### **Efeito variável**

O uso de injeção de Brometo de Rocurônio em combinação com outros bloqueadores neuromusculares não despolarizantes pode potencializar ou enfraquecer o efeito do bloqueio neuromuscular, dependendo da ordem de administração e dos bloqueadores neuromusculares usados.

A administração de succinilcolina após a administração de injeção de Brometo de Rocurônio pode aumentar ou enfraquecer o bloqueio neuromuscular da injeção de Brometo de Rocurônio.

#### **Propofol**

O uso de propofol para indução e manutenção da anestesia não altera a duração clínica ou as características de recuperação após as doses recomendadas de injeção de Brometo de Rocurônio.

#### **Efeito da injeção de Brometo de Rocurônio em outras drogas**

O uso combinado de lidocaína com injeção de Brometo de Rocurônio pode acelerar sua eficácia.

#### **Incompatibilidade**

Quando a injeção de Brometo de Rocurônio é adicionada a um líquido contendo os seguintes medicamentos, há incompatibilidade física: anfotericina, azatioprina, cefazolina, o-cloxacilina, dexametasona, diazepam, enoximona, eritromicina, famotidina, furosemida, galeiódida, hidrocortisona sódica, hidrocortisona barbiturato, metilprednisolona, succinato de prednisolona sódica, tiopental sódico, trimetoprima e vancomicina. O Brometo de Rocurônio também é incompatível com o intralipídeo.

#### **Aviso de uso**

O estudo de compatibilidade da injeção de Brometo de Rocurônio com os seguintes líquidos para infusão foi concluído. A uma concentração de 0,5mg/ml e 2,0mg/ml, o Rocurônio pode ser compatível com os seguintes líquidos: solução salina 0,9%, glicose 5%, solução salina glicose 5%, água estéril para injetáveis, solução de Ringer com lactato e hemacel. Deve ser usado imediatamente após a mistura e usado em 24 horas. Os líquidos não utilizados devem ser descartados.

**Exceto para os líquidos mencionados acima, o Rocurônio não deve ser misturado com outras drogas para uso.**

Se o Rocurônio compartilha o mesmo tubo de infusão com outros medicamentos, é muito importante enxaguar adequadamente o tubo de infusão ao usar o Rocurônio e medicamentos que foram confirmados como incompatíveis ou com compatibilidade não resolvida com o Rocurônio (por exemplo, usando NaCl a 0,9%).

Mantenha fora do alcance das crianças.

#### [Superdosagem]

A superdosagem com agentes bloqueadores neuromusculares pode resultar em bloqueio neuromuscular além do tempo necessário para cirurgia e anestesia. O tratamento primário é a manutenção das vias aéreas pérvias, ventilação controlada e sedação adequada até que a recuperação da função neuromuscular normal seja garantida. Nesse caso, há duas opções para reverter o bloqueio neuromuscular: (1) Em adultos, a injeção de Sugamadex sódico pode ser usada para reverter o bloqueio profundo. A dose recomendada depende do nível de bloqueio neuromuscular a ser antagonizado. A dose recomendada quando ocorre prevenção profunda é de 4 mg/kg. Após a administração de Sugamadex Sódico injetável, o paciente deve ser monitorado de perto para garantir a recuperação contínua da função neuromuscular. (2) Uma vez que os sinais de recuperação da função neuromuscular são observados, a administração de um inibidor da colinesterase com drogas anticolinérgicas apropriadas ou injeção de Sugamadex sódico ajudará na recuperação. Se o inibidor da acetilcolinesterase falhar em reverter o bloqueio neuromuscular residual da injeção de Brometo de Rocurônio, o suporte respiratório deve ser continuado até que a respiração espontânea do paciente se recupere. A administração repetida de inibidores da acetilcolinesterase pode ser perigosa.

**Os agentes anticolinesterásicos de reversão do bloqueio neuromuscular 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.**

Estudos em animais demonstraram que, quando a quantidade de administração é inferior a 750 vezes cumulativas de ED90 (135mg/kg de Rocurônio), não foram relatados casos de inibição grave da função cardiovascular ou insuficiência cardíaca.

#### [Farmacologia e Toxicologia]

##### Farmacologia

A injeção de Brometo de Rocurônio é um agente bloqueador neuromuscular não despolarizante com início rápido a intermediário, dependendo da dose e da duração intermediária. Ele age competindo por receptores colinérgicos na placa motora. Essa ação é antagonizada por inibidores da acetilcolinesterase, como neostigmina, edrofônio e piridostigmina.

O valor de ED90 durante a anestesia intravenosa (a dose necessária para estimular o nervo ulnar a fim de suprimir a resposta de contração muscular do polegar em 90%) é de aproximadamente 0,3 mg/kg. injeção intravenosa de 0,6 mg/kg (2 vezes a quantidade de ED90 durante a anestesia intravenosa) em 60 segundos, quase todos os pacientes podem obter condições adequadas de intubação traqueal, das quais 80% das condições de intubação traqueal são excelentes. O relaxamento muscular de todo o corpo gerado em 2 minutos é adequado para todos os tipos de cirurgia. O tempo de efeito clínico desta dose (o tempo desde o final da injeção até a recuperação natural de 25% da contração muscular) é de 30-40 minutos. O tempo total de ação (o tempo para que 90% da contração muscular se recupere espontaneamente) é de 50 minutos. Após uma única injeção intravenosa de 0,6mg/kg, o tempo médio (índice de recuperação) para que a contração muscular se recupere de 25% a 75% é de 14 minutos.

Quando uma dose menor de 0,3-0,45mg/kg (1-1,5 vezes a quantidade de ED90) é usada, seu efeito é retardado e o tempo encurtado. Após administrar 0,45mg/kg por 90 segundos, as condições adequadas de intubação traqueal são alcançadas.

Após o uso de propofol ou fentanil/tiopental sódico para rápida indução da anestesia com 1,0 mg/kg de injeção de Brometo de Rocurônio, condições de intubação satisfatórias são obtidas em 93% e 96% dos pacientes em 60 segundos, dos quais 70% são excelentes. O efeito clínico desta dose é mantido por cerca de 1 hora, e o bloqueio neuromuscular pode ser revertido com segurança. Após o uso de propofol ou fentanil/tiopental sódico para indução rápida da anestesia com injeção de 0,6 mg/kg de Brometo de Rocurônio, condições de intubação satisfatórias são obtidas em 81% e 75% dos pacientes em 60 segundos, respectivamente. Quando a dose ultrapassa 1,0 mg/kg, as condições de intubação não melhoram, mas o tempo de ação é prolongado. A aplicação clínica de mais de 4 vezes a dose de ED90 ainda precisa ser estudada.

O tempo de ação de 0,15 mg/kg de dose de manutenção é de cerca de 20 minutos em pacientes geriátricos com anestesia com enflurano e isoflurano e pacientes com doença hepática e/ou renal, enquanto em pacientes sem lesão de órgão excretor sob anestesia intravenosa, é de 13 minutos, o primeiro tem uma certa extensão. Não há efeito de acumulação (mantendo um aumento progressivo no tempo de ação) durante a manutenção do bloqueio neuromuscular pela adição repetida da dose recomendada.

Em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca eletiva, quando as injeções de Brometo de Rocurônio 0,6-0,9 mg/kg são administradas até o período máximo de bloqueio, as alterações cardiovasculares mais comuns são leves e não têm significância clínica significativa. A frequência cardíaca é 9% maior do que o controle, e a pressão arterial média é 16% maior do que o controle.

##### Toxicologia

##### Genotoxicidade

O teste de Ames, o teste de aberração cromossômica em células de mamíferos e o teste micronúcleo com injeção de Brometo de Rocurônio são todos negativos.

##### Toxicidade reprodutiva

Os testes de toxicidade reprodutiva são realizados em coelhos e ratos prenhes e acordados. A dose alta de teste é a dose máxima tolerada, que é administrada por via intravenosa três vezes ao dia, no rato é de 0,3 mg/kg (calculado com base em mg/m<sup>2</sup>, o que equivale de 15% a 30% da dose de intubação humana de 0,6 a 1,2 mg/kg), no coelho é de 0,02 mg/kg (equivalente a 25% da dose humana), ratos são administrados do 6º ao 17º dia de gravidez, coelhos são administrados do 6º ao 18º dia da gravidez. Os sintomas agudos de distúrbios respiratórios em animais em altas doses são causados pelos efeitos farmacológicos da injeção de Brometo de Rocurônio. Nenhuma teratogenicidade é observada em ambos os animais. No grupo de dosagem alta, um aumento na mortalidade embrionária tardia é observado, provavelmente devido à deficiência de oxigênio. Portanto, esse resultado pode não ser relevante para o corpo humano, uma vez que os pacientes intubados serão imediatamente submetidos à ventilação mecânica para inibir efetivamente a deficiência de oxigênio embriofetal.

##### [Farmacocinética]

Após a injeção intravenosa rápida de Brometo de Rocurônio, os níveis plasmáticos de Rocurônio seguem um modelo aberto de três compartimentos. Em adultos normais, a meia-vida de distribuição média (IC 95%) é de 73 (66-80) minutos. O volume de distribuição no estado estacionário (aparente) é 203 (193-214) ml/kg e a depuração plasmática é 3,7 (3,5-3,9) ml/kg/min.

Estudos de controle demonstraram que a taxa de depuração plasmática em pacientes geriátricos e com insuficiência renal é reduzida, a meia-vida média de depuração de pacientes com doença hepática é estendida em 30 minutos e a taxa média de depuração plasmática é reduzida em 1ml/kg/min. Em lactentes (3 meses a 1 ano), o volume aparente de distribuição no estado estacionário é aumentado em relação a adultos e crianças (1-8 anos).

Em comparação com adultos, crianças e bebês, em crianças mais velhas (3-8 anos), pode ser observada uma tendência para aumentar a depuração e encurtar a meia-vida de eliminação (aproximadamente 20 minutos).

Para facilitar a ventilação mecânica, após infusão contínua por 20 horas ou mais, a meia-vida média de depuração e o volume de distribuição médio em estado estacionário (aparente) aumentam. Em um estudo controle, verifica-se que as diferenças entre os pacientes são muito grandes, o que está relacionado à falência física e de múltiplos órgãos e às características individuais dos pacientes. Foi relatado que em pacientes com falência de múltiplos órgãos, quando a meia-vida de depuração média (± desvio padrão) é de 21,5 (± 3,3) horas, o volume de distribuição em estado estacionário (aparente) é de 1,5 (± 0,8)L/kg, e a depuração plasmática é 2,1 (± 0,8)ml/kg/min.

A injeção de Brometo de Rocurônio é excretada na urina e na bile, 40% da qual é excretada na urina em 12-24 horas. Nove dias após a injeção de Rocurônio marcado com radioisótopo, uma média de 47% dos radioisótopos são excretados na urina e 43% são excretados nas fezes. Cerca de 50% são excretados como fármaco inalterado.

**[Armazenamento]** A injeção de Brometo de Rocurônio deve ser armazenada entre 2-8° C. Mantenha longe da luz solar.

**[Embalagem]** Frasco de injeção feito de tubo de vidro borossilicato neutro. 10 frascos/caixa.

**[Período de validade]** 24 meses

**[Padrão executivo]** China Food and Drug Administration Standard YBH00 7720 18

**[Número de aprovação]** (1) 2,5mL: 25mg GYZZ H120183105; (2) 5ml: 50mg GYZZ H20183106

##### [Fabricante]

Fabricante: Fuan Pharmaceutical Group  
Qingyutang Pharmaceutical Co., Ltd.  
Mfg.Add: No.2 Huangyang Road, Yubei District,  
Chongqing, China  
Código de pose: 401121  
Tel: 023-67030096  
Fax: 023-67030063  
Número da versão: W056112 -01

Comercializado por: Halex Istar Indústria Farmacêutica S.A – Goiânia – GO  
“Dispensado de regularização sanitária pela ANVISA nos termos da RDC N° 483, de 19 de março de 2021.”



sac@halexistar.com.br | www.halexistar.com.br