

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Brometo de Rocurónio Aguettant 10 mg/ml solução injetável em seringa pré-cheia

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução injetável contém 10 mg de brometo de rocurónio.

Cada 5 ml de solução injetável em seringa pré-cheia contém 50 mg de brometo de rocurónio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em seringa pré-cheia (injeção).

Solução límpida, incolor a castanho-amarelado pálido.

pH 3,8 – 4,2

Osmolalidade: 270 – 330 mOsm/kg

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Brometo de Rocurónio Aguettant é indicado em adultos e população pediátrica com mais de 2 anos de idade como adjuvante da anestesia geral para facilitar a intubação traqueal, durante a indução de rotina e para obter um relaxamento muscular geral durante os procedimentos cirúrgicos.

Em adultos, Brometo de Rocurónio Aguettant é também indicado para facilitar a intubação traqueal durante indução rápida e como adjuvante na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) para facilitar a intubação traqueal e a ventilação mecânica, para utilização a curto prazo.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

Tal como outros bloqueadores neuromusculares, Brometo de Rocurónio Aguettant só deve ser administrado por ou sob supervisão de médicos experientes que estejam familiarizados com a ação e a utilização deste tipo de fármacos.

Assim como outras substâncias bloqueadoras neuromusculares, a dosagem de Brometo de Rocurónio Aguettant deve ser determinada individualmente para cada doente. O método anestésico utilizado, a duração prevista para a intervenção cirúrgica, o método de sedação, a duração prevista da ventilação mecânica, a possível interação com outros fármacos administrados concomitantemente e o estado do doente, são fatores que devem ser tomados em consideração na determinação da dose. Recomenda-se o uso de uma técnica de monitorização neuromuscular apropriada para avaliar o bloqueio e a recuperação neuromuscular.

Os anestésicos de inalação potenciam os efeitos de bloqueio neuromuscular de Brometo de Rocurónio Aguettant . Este efeito apenas se torna clinicamente relevante no decurso da anestesia,

quando os anestésicos de inalação atingem as concentrações tissulares necessárias para esta interação. Consequentemente, durante os procedimentos cirúrgicos que durem mais do que 1 hora sob anestesia de inalação, deve ser administrado Brometo de Rocurônio Aguettant em menores doses de manutenção em intervalos de frequência inferiores (ver secção 4.5).

Nos adultos, as doses de Brometo de Rocurônio Aguettant abaixo indicadas servem como orientação para a intubação traqueal e para o relaxamento muscular em intervenções cirúrgicas de curta ou longa duração e para o uso na UCI por períodos curtos.

### Intervenções Cirúrgicas

#### Intubação traqueal

##### Adultos

A dose de intubação padrão durante uma indução de rotina é de  $0,6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de brometo de rocurônio, após a qual se estabelecem condições de intubação adequadas em praticamente todos os doentes, dentro de 60 segundos. Para facilitar a intubação traqueal durante a indução rápida da anestesia, recomenda-se o uso de uma dose de  $1,0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de brometo de rocurônio, após a qual se estabelecem condições de intubação adequadas em praticamente todos os doentes, dentro de 60 segundos. Caso se utilize uma dose de  $0,6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de brometo de rocurônio na indução rápida da anestesia, recomenda-se a intubação do doente 90 segundos após a administração de brometo de rocurônio.

##### População pediatrica

Para crianças ( $\geq 2$  anos) com mais de 10 kg de peso corporal, a dose recomendada para intubação durante uma anestesia de rotina é idêntica à dos adultos.

Brometo de Rocurônio Aguettant não deve ser dado a crianças com menos de 2 anos porque a sub-graduação da seringa pré-cheia não permite uma administração precisa do produto nestas populações (ver secção 6.6). No entanto, outras formulações de brometo de rocurônio estão disponíveis para utilização.

A experiência com brometo de rocurônio durante a indução rápida em doentes pediátricos é limitada. O brometo de rocurônio não é portanto recomendado para facilitar as condições de intubação traqueal durante a indução rápida em doentes pediátricos.

##### Doentes geriátricos e doentes com doença hepática e/ou das vias biliares e/ou falência renal

Em geriatria e em doentes com doença hepática e/ou das vias biliares e/ou falência renal, a dose de intubação padrão durante a anestesia de rotina é de  $0,6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de brometo de rocurônio. Para os doentes que se espera um prolongamento da duração da ação, deve ser considerada a dose de  $0,6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de brometo de rocurônio para indução rápida da anestesia. Se a dose de  $0,6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de brometo de rocurônio for utilizada para uma indução rápida da anestesia, é aconselhável intubar o doente apenas após 90 segundos após a administração de brometo de rocurônio.

#### Gravidez e Cesariana

##### Gravidez

Como os sais de magnésio aumentam o bloqueio neuromuscular, a reversão do bloqueio neuromuscular após a administração de agentes bloqueadores neuromusculares pode ser atrasada ou insuficiente em doentes tratados com sais de magnésio para a pré-eclâmpsia da gravidez. A dosagem de brometo de rocurónio nestes doentes deve, portanto, ser reduzida e ajustada em função da resposta de contração.

#### Cesariana

A dosagem de  $0,6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de brometo de rocurónio não têm influência no índice de Apgar, tônus muscular fetal nem na adaptação cardiorrespiratória. Nas amostras de sangue do cordão umbilical, foi demonstrado que apenas quantidades limitadas de brometo de rocurónio atravessam a placenta, o que não conduz a efeitos clínicos adversos no recém-nascido (ver secção 6.6).

Foram investigadas doses de  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  durante a indução rápida da anestesia, mas não em doentes submetidos a cesarianas.

#### Doses mais elevadas

Se houver alguma razão para selecionar uma dose mais elevada: a doentes que foram dadas doses iniciais de até  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de brometo de rocurónio não foram observados quaisquer efeitos cardiovasculares adversos. A utilização de uma dose mais elevada encurta o tempo de início e prolonga a duração da ação (ver secção 5.1).

#### Dose de manutenção

##### Adultos

A dose recomendada de manutenção é de  $0,15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de brometo de rocurónio. No caso de uma anestesia de inalação de longa duração, deve ser reduzida para  $0,075 - 0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de brometo de rocurónio. A dose de manutenção deve ser preferencialmente administrada quando a contração tiver recuperado para 25% do valor de controlo, ou quando tiverem ocorrido 2 a 3 respostas à estimulação train-of-four (TOF).

##### População Pediatrica

Para crianças ( $\geq 12$  anos) com mais de 35 kg de peso corporal, a dose de intubação na anestesia de rotina e a dose de manutenção recomendadas são idênticas às dos adultos.

A dose de manutenção não é adequada para crianças com menos de 12 anos porque a subgraduação da seringa pré-cheia não permite uma administração precisa do produto nesta população. No entanto, outras formulações de rocurónio estão disponíveis para a dose de manutenção nesta população.

##### Doentes geriátricos e doentes com doença hepática e/ou das vias biliares e/ou falência renal

Independentemente da técnica de anestesia usada, a dose de manutenção recomendada para estes doentes é de  $0,075 - 0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de brometo de rocurónio.

##### Uso em doentes com excesso de peso e doentes obesos

Quando usado em doentes com excesso de peso ou doentes obesos (definidos como doentes com peso 30%, ou mais, acima do peso ideal), as doses devem ser reduzidas tendo em conta o peso ideal.

#### Utilização na Unidade de Cuidados Intensivos de curta duração

##### Intubação traqueal

Para a intubação traqueal, aplicam-se as mesmas recomendações de dosagem que para os procedimentos cirúrgicos.

##### Populações especiais

Brometo de Rocurónio Aguettant não é recomendado para facilitar a ventilação mecânica em doentes pediátricos e geriátricos, devido à falta de dados de segurança e eficácia.

##### Modo de administração

Brometo de Rocurónio Aguettant é administrado por via intravenosa como uma injeção em bólus.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao rocurónio ou ao ião brometo ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Uma vez que brometo de rocurónio provoca a paralisia dos músculos respiratórios, é necessário manter o doente sob ventilação assistida até que recupere a respiração espontânea.

Tal como com todos os relaxantes musculares, deve ser feita uma pré-avaliação para estabelecer se podem ser previstas dificuldades de intubação, particularmente quando se utilizada indução rápida de anestesia. No caso de dificuldades de intubação que resultem numa necessidade clínica de inversão imediata do bloqueio neuromuscular induzido pelo rocurónio, deve ser considerado o uso de sugammadex.

##### Curarização residual

Assim como com outros bloqueadores neuromusculares, tem sido referida a curarização residual para brometo de rocurónio. Com o objetivo de prevenir complicações resultantes da curarização residual, recomenda-se que o doente só seja desintubado após suficiente recuperação do bloqueio neuromuscular. Os doentes geriátricos (65 anos ou mais) podem ter um risco acrescido de bloqueio neuromuscular residual. Devem ser igualmente considerados outros fatores (p. ex., interações medicamentosas ou o estado do doente) que possam causar curarização residual após desintubação na fase pós-operatória.

Se o sugammadex ou outro antagonista (por exemplo, um inibidor da acetilcolinesterase) não fizer parte da parte clínica padrão, a sua utilização deve ser considerada, especialmente nos casos em que é provável que ocorra curarização residual (ver secção 4.9 e 5.1).

##### Anafilaxia

Podem ocorrer reações anafiláticas após a administração de agentes bloqueadores neuromusculares (ver secção 4.8). Devem ser sempre tomadas precauções para o tratamento

destas reações, especialmente no caso de reações anafiláticas prévias aos bloqueadores neuromusculares. Deve ter-se extremo cuidado, uma vez que foi relatada uma hipersensibilidade cruzada alérgica entre os agentes bloqueadores neuromusculares. Uma vez que os agentes bloqueadores neuromusculares podem causar a libertação de histamina, tanto localmente, no local da injeção, como sistematicamente, o início do prurido do local de injeção e do eritema e/ou reações histaminoïdes sistémicas (anafilactoides) devem ser sempre considerados aquando da administração destes medicamentos. Em estudos clínicos, observou-se apenas um ligeiro aumento dos níveis médios de histamina no plasma após a administração rápida de uma dose de  $0,3 - 0,9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de brometo de rocurónio.

#### Utilização com suxametónio

Se for usado suxametónio para a intubação, é aconselhável não administrar brometo de rocurónio até o doente ter recuperado do bloqueio neuromuscular causado pelo suxametónio (ver secção 4.5).

Como o brometo de rocurónio é sempre utilizado juntamente com outros medicamentos e devido ao risco de hipertermia maligna durante a anestesia, mesmo na ausência de fatores desencadeantes conhecidos, os médicos devem estar atentos aos sintomas iniciais, de diagnóstico confirmatório e de tratamento da hipertermia maligna antes da anestesia.

Estudos com animais mostram que o brometo de rocurónio não é um fator desencadeante para a hipertermia maligna. Foram observados casos raros de hipertermia maligna com brometo de rocurónio durante a vigilância pós-comercialização; contudo, a associação causal não foi comprovada.

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

#### Doença hepática e/ou das vias biliares e falência renal

Como o rocurónio é excretado na urina e báls, deve ser usado com precaução em indivíduos com doenças hepáticas e/ou das vias biliares e/ou falência renal clinicamente significativas. Nestes grupos de doentes foi observado um prolongamento da ação com doses de  $0,6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de brometo de rocurónio (ver secção 4.2).

#### Prolongamento do tempo de circulação

Condições associadas com o prolongamento do tempo de circulação, tais como doenças cardiovasculares, velhice e formação de edemas associados a um aumento do volume de distribuição, podem contribuir para um atraso do início da ação. A duração de ação pode também estar prolongada devido à redução da depuração plasmática.

#### Doença neuromuscular

Tal como com outras substâncias bloqueadoras neuromusculares, o brometo de rocurónio deve ser usado com a extrema precaução em doentes com doença neuromuscular (miastenia gravis), doenças musculares (miopatias) ou em presença de sequelas motoras (paresia, plegia) à distância de um acidente agudo (traumatismo medular, poliomielite, imobilização prolongada), visto que a resposta às substâncias bloqueadoras neuromusculares pode estar consideravelmente alterada nestes doentes. A extensão e a natureza desta alteração podem variar muito. Em doentes com miastenia gravis, com síndrome miasténica (Eaton-Lambert), ou miopatias, doses baixas de brometo de rocurónio podem causar efeitos profundos. Em doentes com sequelas motoras, há

uma diminuição da sensibilidade do brometo de rocurônio (aumento das doses). Nessas condições, a dose de brometo de rocurônio deve ser determinada em função da resposta.

#### Hipotermia

Nas cirurgias sob hipotermia, o efeito bloqueador neuromuscular do brometo de rocurônio está aumentado e a sua duração prolongada.

#### Obesidade

Tal como outras substâncias bloqueadoras neuromusculares, o brometo de rocurônio pode apresentar um prolongamento da duração de ação e do tempo de recuperação espontânea em doentes obesos, quando as doses administradas são calculadas com base no peso corporal real. No doente obeso ou com excesso de peso (excesso de peso superior a 30% ou mais em relação ao peso ideal), as doses devem ser reduzidas com base no peso teórico ideal.

#### Queimaduras

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

#### Situações que podem aumentar o efeito de brometo de rocurônio

Hipocaliemia (p. ex.: após vômito intenso, diarreias e terapêutica diurética), hipermagnesemia, hipocalcemia (após transfusões maciças), hipoproteinemia, desidratação, acidose, hipercapnia e caquexia. Distúrbios eletrolíticos graves, alteração do pH sanguíneo ou desidratação devem ser corrigidos quando possível, antes da administração de brometo de rocurônio.

#### Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por seringa pré-cheia, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os fármacos que se seguem mostraram influenciar a intensidade e/ou duração da ação dos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes.

#### Aumento do efeito

- Os anestésicos de inalação halogenados potenciam o bloqueio neuromuscular do brometo de rocurônio. O efeito só se torna aparente com a dosagem de manutenção (ver secção 4.2). A reversão do bloqueio com inibidores da acetilcolinesterase pode também estar inibida.
- Após intubação com uso de suxametônio (ver secção 4.4).

#### Outros fármacos

- Antibióticos: aminoglicosídeos e antibióticos polipeptídicos, lincosamida e acilaminopenicilinas.

- Diuréticos, quinidina e o seu isómero quinina, sais de magnésio, bloqueadores dos canais de cálcio, sais de lítio, anestésicos locais (lidocaína, bupivacaína epidural) e administração aguda de fenitoína ou agentes bloqueadores do receptor  $\beta$ .
- A recuarização foi relatada após a administração pós-operatória de: aminoglicosídeos, lincosamida, antibióticos polipeptídicos e acilaminipenicilínicos, quinidina, quinina e sais de magnésio (ver secção 4.4).

#### Diminuição de efeito

- Administração crónica prévia de corticosteroides, fenitoína ou carbamazepina.
- Inibidores da protease (gabexate, ulinastatina).
- Cloreto de cálcio, cloreto de potássio.

#### Efeito variável

Dependendo da ordem de administração e do bloqueador neuromuscular utilizado, a administração concomitante de outras substâncias bloqueadoras neuromusculares não despolarizantes e do brometo de rocurónio pode atenuar ou potenciar o bloqueio neuromuscular. A administração de suxametónio após administração do brometo de rocurónio pode potenciar ou atenuar o efeito bloqueador neuromuscular.

#### Efeitos de Brometo de Rocurónio Aguettant sobre outros fármacos

A administração concomitante de lidocaína e Brometo de Rocurónio Aguettant pode resultar num início de ação mais rápido da lidocaína.

#### População pediátrica

Não foram realizados estudos formais de interação. As interações mencionadas acima para adultos e as suas advertências e precauções especiais de utilização (ver secção 4.4) devem ser igualmente tidas em consideração para doentes pediátricos.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

No que respeita ao brometo de rocurónio, não existem dados clínicos sobre gravidezes a ele expostas. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Este medicamento só deve ser utilizado em mulheres grávidas com muita precaução.

##### Cesariana

Em mulheres sujeitas a cesariana, o brometo de rocurónio pode ser utilizado como parte da técnica de indução de sequência rápida, desde que não se prevejam dificuldades de entubação e que seja administrada uma dose suficiente de agente anestésico ou após entubação facilitada por suxametónio. O brometo de rocurónio, administrado em doses de  $0,6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , demonstrou ser seguro em parturientes submetidas a cesarianas. O brometo de rocurónio não afeta o índice de Apgar, o tônus muscular fetal nem a adaptação cardiorrespiratória. A partir de amostras de sangue do cordão umbilical é evidente que apenas ocorre uma transferência placentária limitada de brometo de rocurónio que não leva à observação de efeitos clínicos adversos no recém-nascido.

Nota 1: foram estudadas doses de  $1,0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  durante a anestesia de indução de sequência rápida, mas não em mulheres sujeitas a cesariana. Consequentemente, apenas se recomenda a dose de  $0,6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  neste grupo de doentes.

Nota 2: a reversão do bloqueio neuromuscular induzido pelos agentes bloqueadores neuromusculares pode ser inibida ou insuficiente em mulheres a receber sais de magnésio para a pré-eclâmpsia, dado que os sais de magnésio aumentam o bloqueio neuromuscular. Portanto, nestas doentes, a dosagem de brometo de rocurónio deve ser reduzida e ser ajustada em função da resposta de contração.

#### Amamentação

Desconhece-se como é que o brometo de rocurónio é excretado no leite materno. Os estudos em animais demonstraram valores insignificantes do brometo de rocurónio no leite materno. Apenas deve ser administrado a mulheres a amamentar quando o clínico responsável decida que as vantagens superam os riscos. Após a administração de uma dose única, é recomendado não efetuar a próxima amamentação durante um período de cinco vezes o tempo de semivida do rocurónio, isto é, durante 6 horas.

#### Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre o efeito do brometo de rocurónio na fertilidade.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Como o brometo de rocurónio é utilizado na anestesia geral, para os doentes em ambulatório devem ser tomadas as medidas de precaução usuais após uma anestesia geral.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas mais frequentes incluem dor/reAÇÃO no local de injeção, alterações nos sinais vitais e bloqueio neuromuscular prolongado. As reações adversas graves mais frequentemente notificadas durante a vigilância pós-comercialização foram as reações anafiláticas e anafilactoides e os sintomas associados. Ver, também, as explicações abaixo da tabela.

MedDRA Classes de Sistemas de Órgãos	Termo preferido MedDRA <sup>(1)</sup>		
	Pouco frequentes/Raros <sup>(2)</sup> ( $\square 1/100$ a $\geq 1/10\,000$ )	Muito raros <sup>(2)</sup> ( $\square 1/10\,000$ )	Desconhecido <sup>(2)</sup> (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade Reação anafilática Reação anafilactoide Choque anafilático Choque anafilactoide	
Doenças do sistema nervoso		Paralisia flácida	
Doenças cardíacas	Taquicardia		Síndrome de Kounis

Vasculopatias	Hipotensão	Colapso circulatório e choque Afrontamento	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Broncospasmo	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Angioedema Urticária Erupção cutânea Erupção eritematosa	
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Fraqueza muscular	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fármaco ineficaz Efeito/resposta terapêutica diminuída Efeito/resposta terapêutica aumentada Dor no local da injeção Reação no local da injeção	Edema facial	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Prolongamento do bloqueio neuromuscular Recuperação retardada da anestesia	Complicação da anestesia nas vias aéreas	

- 1) As frequências foram estimadas com base em relatórios de vigilância pós-comercialização e dados da literatura geral.
- 2) As frequências exatas não podem ser obtidas a partir dos dados de vigilância pós-comercialização. Por conseguinte, a frequência dos relatórios foi dividida em 2 categorias em vez de 5.

#### Reações anafiláticas

Embora muito raras, foram notificadas reações anafiláticas graves às substâncias bloqueadoras neuromusculares, incluindo brometo de rocurônio. As reações anafiláticas/ anafilactoides incluem sintomas tais como broncoespasmo, alterações cardiovasculares (por exemplo, hipotensão, taquicardia e choque/colapso circulatório) e alterações cutâneas (por exemplo, angioedema, urticária). Estas reações têm sido, em alguns casos, fatais. Devido à possível gravidade destas reações, elas devem ser sempre tidas em consideração e as precauções necessárias devem ser tomadas (ver também secção 4.4).

#### Libertação de histamina e reações histaminoides

As substâncias bloqueadoras neuromusculares podem causar a libertação de histamina, tanto localmente no local de injeção como sistemicamente, o início do prurido e eritema no local de injeção e/ou reações histaminoides sistémicas (anafilactoides), que devem ser sempre considerados ao administrar estes medicamentos (ver também acima em "Reações anafiláticas").

Em estudos clínicos, observou-se apenas um ligeiro aumento dos níveis médios de histamina no plasma após a administração rápida de uma dose em bólus de 0,3 - 0,9 mg.kg<sup>-1</sup> de brometo de rocurônio.

#### Prolongamento do bloqueio neuromuscular

A reação adversa mais frequente a agentes de bloqueio neuromuscular, enquanto classe terapêutica, consiste no prolongamento da ação farmacológica do fármaco para além do período de tempo necessário. Esta situação pode variar entre a fraqueza musculoesquelética e a paralisia musculoesquelética profunda e prolongada, resultando em insuficiência respiratória ou apneia.

#### Reações no local de injeção

Durante a anestesia com indução de sequência rápida, foi referida a ocorrência de dor no local da injeção, especialmente, quando o doente ainda não tinha perdido completamente a consciência e, particularmente, quando foi usado propofol como agente da indução. Nos estudos clínicos, a dor por injeção foi observada em 16% dos doentes submetidos à indução rápida da anestesia com propofol e em menos de 0,5% dos doentes submetidos à indução rápida da anestesia com fentanil e tiopental.

#### População pediátrica

Uma meta-análise de 11 estudos clínicos em doentes pediátricos (n=704) com brometo de rocurônio (até um máximo de 1 mg/kg) revelou que a taquicardia ocorreu como reação adversa com uma frequência de 1,4%.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem e bloqueio neuromuscular prolongado, o doente deve continuar a receber ventilação e sedação. Nesta situação, existem duas opções para a inversão do bloqueio neuromuscular:

(1) Em adultos, o sugammadex pode ser utilizado para a reversão do bloqueio intenso (total) e profundo. A dose de sugammadex administrada depende da intensidade do bloqueio neuromuscular.

(2) Um inibidor da acetilcolinesterase (por exemplo, neostigmina, edrofónio, piridostigmina) ou sugammadex pode ser utilizado uma vez iniciada a recuperação espontânea e deve ser administrado na dosagem correta. Esta administração é orientada pelos dados fornecidos pela monitorização instrumental da curarização com, em particular, a presença de 4 respostas claras ao adutor do polegar após uma estimulação train-of-four. Se a administração de um inibidor de acetilcolinesterase não conseguir reverter os efeitos neuromusculares do brometo de rocurônio, a ventilação deve ser continuada até que a respiração espontânea seja restaurada. A administração repetida de um inibidor de acetilcolinesterase pode ser perigosa.

Em estudos em animais, não ocorreu depressão grave da função cardiovascular que pudesse culminar em colapso cardíaco até uma dose cumulativa de  $750 \times DE_{90}$  ( $135 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de brometo de rocurônio).

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 2.3.2 - Sistema Nervoso Central. Relaxantes musculares. Ação periférica; código ATC: M03AC09

#### Mecanismo de ação

Brometo de Rocurônio Aguettant (brometo de rocurônio) é uma substância bloqueadora neuromuscular não despolarizante de início rápido. Tem todas as propriedades farmacológicas características desta classe de medicamentos (curariformes). Bloqueia de forma competitiva os receptores colinérgicos nicotínicos na placa terminal motora. Esta ação é antagonizada por inibidores da acetilcolinesterase como a neostigmina, o edrofónio e a piridostigmina.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A  $DE_{90}$  (dose necessária para produzir uma depressão de 90% da resposta da contração do polegar à estimulação do nervo cubital) durante uma anestesia intravenosa é de aproximadamente  $0,3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de brometo de rocurônio. A  $DE_{95}$  em neonatos e bebés é mais baixa do que em adultos e crianças ( $0,25, 0,35$  e  $0,40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  respectivamente).

A duração clínica da ação (a duração entre o tempo de administração e o início da recuperação da contração até 25% do nível do controlo) numa dose de  $0,6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de brometo de rocurônio é de 30 - 40 minutos. A duração total da ação (tempo de recuperação até 90% do valor de controlo) é de 50 minutos.

O tempo médio de recuperação da resposta da contração muscular de 25 a 75% (Índice de recuperação) após uma dose em bólus de  $0,6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de brometo de rocurônio é de 14 minutos. Com dosagens inferiores a  $0,3 - 0,45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de brometo de rocurônio ( $1 - 1,5 \times DE_{90}$ ), o início de ação é mais lento e a duração da ação é mais curta. Com doses elevadas de  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  a duração clínica é de 110 minutos.

#### Intubação durante a anestesia de rotina

Nos 60 segundos após administração intravenosa de uma dose de  $0,6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de brometo de rocurônio ( $2 \times DE_{90}$  sob anestesia intravenosa), as condições de intubação adequadas podem ser

alcançadas em quase todos os doentes, para os quais 80% da condições de intubação foram classificadas como excelentes. Dentro de 2 minutos após a administração desta dose, consegue-se uma paralisia muscular geral adequada para qualquer tipo de procedimento. Após a administração de  $0,45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de brometo de rocurônio, são alcançadas condições de intubação aceitáveis após 90 segundos.

#### Indução de sequência rápida

Durante a anestesia com indução de sequência rápida com propofol ou fentanil/tiopental, as condições adequadas de intubação são atingidas ao fim de 60 segundos em 93% e 96% dos doentes, respetivamente, após a administração de uma dose de  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de brometo de rocurônio.

Dentro destes grupos, as condições de intubação são classificadas como excelentes em 70% dos casos.

A duração clínica da ação com esta dose é de aproximadamente 1 hora, após a qual o bloqueio neuromuscular pode ser revertido em segurança. Após a administração de uma dose de  $0,6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de brometo de rocurônio, as condições de intubação aceitáveis são alcançadas em 60 segundos em 81% e 75% dos doentes submetidos à técnica de indução de sequência rápida com propofol ou fentanil/tiopental, respetivamente.

#### População pediátrica

Em lactentes, crianças pequenas e crianças, o tempo médio de início de ação com uma dose de intubação de  $0,6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  é ligeiramente menor do que nos adultos. A comparação entre os grupos etários pediátricos mostrou que o tempo médio de início de ação em recém-nascidos e adolescentes (1 minuto) é ligeiramente mais longo do que em bebés, crianças pequenas e crianças (0,4, 0,6 e 0,8 minutos, respetivamente).

A duração da ação e o tempo de recuperação são normalmente mais curtos em crianças do que em bebés e adultos. Uma comparação entre os grupos etários pediátricos mostrou que o tempo médio para o reaparecimento do T3 foi prolongado em recém-nascidos e bebés (56,7 e 60,7 minutos, respetivamente) quando comparado com bebés, crianças e adolescentes (45,4, 37,6 e 42,9 minutos, respetivamente).

Tempo de início médio (Desvio Padrão) e duração clínica da ação após uma dose inicial de intubação\* de  $0,6 \text{ mg/kg}$  de brometo de rocurônio durante a anestesia (manutenção) com sevoflurano/óxido nítrico e isoflurano/óxido nítrico (população pediátrica)

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

n=31		n=30
------	--	------

\*Dose de rocurónio administrada a cada 5 segundos

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

#### Doentes geriátricos e doentes com doença hepática e/ou das vias biliares e/ou falência renal

A duração de ação com doses de manutenção de  $0,15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de rocurónio pode ser um pouco mais prolongada sob anestesia com enflurano e isoflurano, em geriatria e em doentes hepáticos e/ou renais (aproximadamente 20 minutos) do que em doentes sem este tipo de falência e sob anestesia intravenosa (aproximadamente 13 minutos) (ver secção 4.2). Com doses de manutenção repetidas de acordo com as recomendações, não foi observada acumulação de efeitos (prolongamento progressivo da duração da ação).

#### Unidade de Cuidados Intensivos (UCI)

Após perfusão contínua na UCI, o tempo de recuperação da taxa do train-of-four para 0,7 depende do nível de bloqueio no final da perfusão. Após uma perfusão contínua durante 20 horas ou mais, o tempo médio (intervalo) entre o retorno do T2 à estimulação train-of-four e a recuperação para 0,7 da taxa train-of-four é de, aproximadamente, 1,5 (1-5) horas em doentes sem falência de vários órgãos e de 4 (1-25) horas em doentes com falência de vários órgãos.

#### Cirurgia cardiovascular

Nos doentes submetidos a cirurgia cardiovascular, as alterações cardiovasculares mais comuns durante o início do bloqueio máximo em doses de  $0,6 - 0,9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de brometo de rocurónio são um ligeiro e clinicamente insignificante aumento da frequência cardíaca até 9% e um aumento da pressão arterial média até 16% dos valores de controlo.

#### Reversão do relaxamento muscular

A ação do brometo de rocurónio pode ser antagonizada quer pelo sugammadex quer pelos inibidores da acetilcolinesterase (neostigmina, piridostigmina ou edrofónio).

O sugammadex pode ser dado para reversão de rotina (às 1 - 2 contagens pós-tetânicas no reaparecimento de T2) ou para reversão imediata (3 minutos após a administração de brometo de rocurónio). Os inibidores de acetilcolinesterase podem ser administrados durante o reaparecimento de T2 ou durante os primeiros sinais de recuperação clínica.

#### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração intravenosa de uma única dose de brometo de rocurónio em bólus, a sua vida plasmática decorre em três fases exponenciais. Em adultos, a semivida média (intervalo de confiança de 95%) de eliminação é de 73 (66 - 80) minutos, o volume (aparente) de distribuição em condições de estado estacionário é de  $203 (193 - 214) \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$  e a depuração de plasma é de  $3,7 (3,5 - 3,9) \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ .

O brometo de rocurónio é excretado através da urina e da bílis. A excreção via urina é de aproximadamente 40% dentro de 12 - 24 horas. Após a injeção de uma dose de brometo de rocurónio marcada radioativamente, 47% do componente radioativo é, em média, excretado na

urina e 43% nas fezes ao fim de 9 dias. Aproximadamente 50% da dose é recuperada como composto original.

#### População pediátrica

A farmacocinética do brometo de rocurônio em doentes pediátricos (n=146) com idades compreendidas entre os 0 e os 17 anos, foi avaliada utilizando uma análise populacional dos conjuntos de dados farmacocinéticos agrupados de dois ensaios clínicos, onde a anestesia foi induzida com sevoflurano e mantida com isoflurano/óxido nitroso. Verificou-se que todos os parâmetros farmacocinéticos eram linearmente proporcionais ao peso corporal exemplificado por uma depuração similar ( $\text{L.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ ). O volume de distribuição ( $\text{L.kg}^{-1}$ ) e a eliminação de meia-vida (hora) diminuem com a idade (anos). Os parâmetros farmacocinéticos dos doentes pediátricos típicos dentro de cada grupo etário são resumidos a seguir:

Parâmetros farmacocinéticos estimados (PK) (média [Desvio padrão]) de brometo de rocurônio em doentes pediátricos típicos durante o sevoflurano e óxido nitroso (indução) e isoflurano/óxido nitroso (anestesia de manutenção)

Parâmetro farmacocinético (PK)	Idade dos doentes				
	Recém-nascidos de termo (0-27 dias)	Lactentes (28 dias a 2 meses)	Crianças pequenas (3-23 meses)	Crianças (2-11 anos)	Adolescentes (12-17 anos)
Cl ( $\text{L/kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ )	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Volume de distribuição ( $\text{L/kg}$ )	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
$t_{1/2}\beta$ (hora)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

#### Doentes geriátricos e doentes com doença hepática e/ou das vias biliares e/ou falência renal

Em estudos controlados, a depuração plasmática em doentes geriátricos e em doentes com disfunção renal encontra-se reduzida; na maioria dos estudos, porém, sem atingir o nível de valor estatisticamente significativo. Em doentes com doença hepática, a semivida de eliminação média está prolongada em 30 minutos e a depuração plasmática média está reduzida em  $1 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  (ver secção 4.2).

#### Unidade de Cuidados Intensivos (UCI)

Após uma perfusão contínua durante um período de 20 horas ou mais para facilitar a ventilação mecânica, a semivida média de eliminação foi prolongada e o volume médio (aparente) de distribuição em condições de estado de equilíbrio foi aumentado. Foi demonstrada uma grande variabilidade interdoente em estudos clínicos, relacionado com a natureza e extensão da falência de (múltiplos) órgãos e do estado do doente. Em doentes com falência de múltiplos órgãos, a semivida média ( $\pm \text{DP}$ ) de eliminação é de 21,5 ( $\pm 3,3$ ) horas, o volume (aparente) de distribuição em condições de estado estacionário é de  $1,5 (\pm 0,8) \text{ L.kg}^{-1}$  e a depuração de plasma é de  $2,1 (\pm 0,8) \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ .

#### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Apenas se observaram efeitos não clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

Não existe nenhum modelo animal representativo da situação clínica que, normalmente, é extremamente complexa, de um doente numa UCI. Portanto, a segurança de brometo de rocurónio, quando utilizado para facilitar a ventilação mecânica numa UCI, baseia-se principalmente nos resultados obtidos nos estudos clínicos.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1. Lista dos excipientes

Acetato de sódio tri-hidratado (E 262)

Cloreto de sódio

Ácido acético, glacial (para ajuste do pH) (E 260)

Água para preparações injetáveis

### 6.2 Incompatibilidades

O brometo de rocurónio é fisicamente incompatível com as soluções dos seguintes medicamentos: anfotericina, amoxicilina, azatioprina, cefazolina, cloxacilina, dexametasona, diazepam, enoximona, eritromicina, famotidina, furosemida, succinato sódico de hidrocortisona, insulina, metohexital, metilprednisolona, succinato sódico de prednisolona, tiopental, trimetoprim e vancomicina.

O brometo de rocurónio é também incompatível com o intralipid.

### 6.3 Prazo de validade

Embalagem fechada: 18 meses.

Após a abertura, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Este medicamento pode ser armazenado a temperaturas não superiores a 30°C durante um período máximo de 12 semanas. Em todos os casos, uma vez retirado inicialmente do armazenamento refrigerado, o medicamento deve ser eliminado após 12 semanas. Uma vez retirado, o produto não pode ser colocado novamente no frigorífico. O período de conservação não poderá exceder o prazo de validade na embalagem.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Armazenar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Para condições de armazenamento após a primeira abertura do medicamento, ver secção 6.3.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa pré-cheia (polipropileno) que contém 5 ml de solução injetável de brometo de rocurónio, com rolha de êmbolo (clorobutilo), sem agulha, com etiqueta transparente autocolante graduada (sub-graduações de 0,2 ml de 0 a 5 ml). Uma tampa na extremidade (polipropileno) protege a ponta da seringa.

A seringa pré-cheia é embalada individualmente num blister transparente.

Disponível em caixas de cartão de 10 seringas pré-cheias.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de utilização:

Por favor preparar a seringa cuidadosamente como se segue:

A seringa pré-cheia é apenas para um único doente. Deitar fora a seringa após a sua utilização.  
Não reutilizar.

O conteúdo de um blister não aberto e não danificado é estéril, e o blister não deve ser aberto até que a seringa pré-cheia esteja pronta para ser utilizada.

O produto deve ser inspecionado visualmente para detetar partículas e descoloração antes da administração. Só deve ser utilizada uma solução incolor a castanho-amarelado pálido livre de partículas ou precipitados. O produto não deve ser utilizado se o selo inviolável evidente na seringa estiver quebrado.

Não utilizar este medicamento se se observarem sinais visíveis de deterioração.

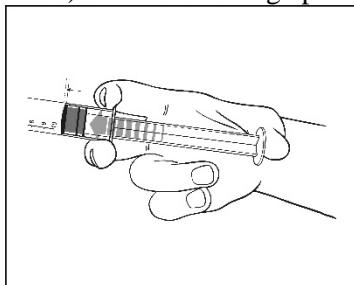
A superfície externa da seringa é estéril até que o blister seja aberto. O blister não deve ser aberto até à sua utilização.

Quando manuseado com um método asséptico, este medicamento pode ser colocado num campo estéril, uma vez retirado do blister.

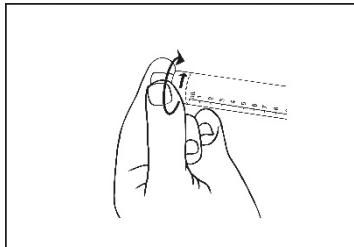
O volume a administrar deve ser calculado em função da posologia apropriada.

A seringa pré-cheia não é adequada para a administração exata do produto em crianças com menos de 2 anos de idade (ver secção 4.2).

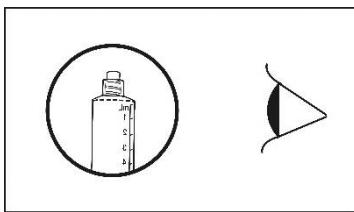
- 1) Retirar a seringa pré-cheia esterilizada do blister.



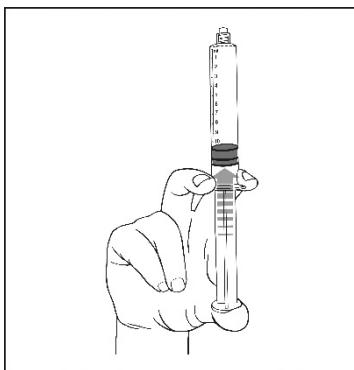
- 2) Empurrar o êmbolo para libertar a rolha do êmbolo. O processo de esterilização pode ter causado a aderência da rolha ao corpo da seringa.



- 3) Rodar a tampa da extremidade para quebrar o selo. Não tocar no adaptador luer exposto, de modo a evitar a contaminação.



- 4) Verificar se o selo da ponta da seringa foi completamente removido. Caso contrário, recolocar a tampa e torcer novamente.



- 5) Expulsar o ar, empurrando suavemente o êmbolo.

- 6) Conectar a seringa ao dispositivo de acesso vascular utilizando um sistema de fecho luer/luer lock. Empurrar o êmbolo lentamente para injetar o volume necessário. Administrar o produto de acordo com a via de administração adequada.

A seringa pré-cheia não é adequada para bombas perfusoras de seringa. A seringa pré-cheia é um produto pronto a administrar, e não é adequado para diluição num saco de perfusão.

Qualquer seringa que tenha sido danificada ou manuseada sem respeitar as condições de esterilidade não deve ser utilizada.

Qualquer produto ou material residual não utilizado deve ser eliminado de acordo com os requisitos locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratoire Aguetant  
1, rue Alexander Fleming  
69007 Lyon  
França

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<[A ser completado nacionalmente]>

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

<Data da primeira autorização: {DD de mês de AAAA}>

APROVADO EM 15-03-2024 INFARMED
---------------------------------------

<Data da última renovação: {DD de mês de AAAA}>

<[A ser completado nacionalmente]>

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

05/2023