

Información para Prescribir

ESMERON®
BROMURO DE ROCURONIO
Solución Inyectable
10 mg/mL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Esmeron® 10 mg/mL Solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL de Esmeron contiene 10 mg de bromuro de rocuronio.
Para una lista completa de los excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.
pH: 3.8 – 4.2

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Esmeron está indicado como un adyuvante a la anestesia general para facilitar la intubación traqueal durante la inducción de rutina y de secuencia rápida, y para proporcionar relajación musculoesquelética durante la cirugía. Esmeron también está indicado como un adyuvante en la unidad de cuidados intensivos (UCI) para facilitar la intubación y la ventilación mecánica.

Para la población pediátrica: Esmeron está indicado como un adyuvante a la anestesia general para facilitar la intubación traqueal durante la inducción de rutina y para proporcionar relajación musculoesquelética durante la cirugía en pacientes pediátricos desde recién nacidos hasta adolescentes.

4.2. Posología y método de administración

Al igual que otros agentes bloqueadores neuromusculares, Esmeron solo debe ser administrado por, o bajo la supervisión de, médicos experimentados que estén familiarizados con la acción y el uso de estos medicamentos.

Solución Inyectable**Fecha Efectiva: 13-Ago-2021**

Al igual que con otros agentes bloqueadores neuromusculares, la dosis de Esmeron debe ser individualizada en cada paciente. Al determinar la dosis se debe tener en cuenta el método de anestesia y la duración esperada de la cirugía, el método de sedación y la duración esperada de la ventilación mecánica, la posible interacción con otros medicamentos que son administrados concomitantemente, y la condición del paciente.

Se recomienda el uso de una técnica de monitoreo neuromuscular apropiada para la evaluación del bloqueo y de la recuperación neuromuscular.

Los anestésicos inhalatorios potencian los efectos bloqueadores neuromusculares de Esmeron. Esta potenciación, sin embargo; se vuelve clínicamente relevante en el curso de la anestesia, cuando los agentes volátiles han alcanzado las concentraciones tisulares requeridas para esta interacción. En consecuencia, los ajustes con Esmeron deben realizarse mediante la administración de dosis de mantenimiento más pequeñas a intervalos menos frecuentes, o utilizando velocidades de infusión más bajas de Esmeron durante los procedimientos de larga duración (más de 1 hora) bajo anestesia inhalada (ver sección 4.5).

Riesgo de Errores de Medicación: La administración accidental de agentes bloqueadores neuromusculares puede resultar en eventos adversos serios, incluyendo desenlaces fatales. Almacene Esmeron con la tapa y el sello de seguridad intactos y de una manera que minimice la posibilidad de seleccionar el producto incorrecto (ver sección 4.4).

En pacientes adultos, las siguientes recomendaciones posológicas pueden servir como una guía general para intubación traqueal y miorelajación para procedimientos quirúrgicos de corta a larga duración y para utilizar en la unidad de cuidados intensivos.

Procedimientos Quirúrgicos**Intubación traqueal**

La dosis estándar de intubación durante la anestesia de rutina es de 0.6 mg.kg^{-1} de bromuro de rocuronio, después de lo cual se establecen las condiciones de intubación adecuadas dentro de los 60 segundos en casi todos los pacientes. Se recomienda una dosis de 1.0 mg.kg^{-1} de bromuro de rocuronio para facilitar las condiciones de intubación traqueal durante la inducción de secuencia rápida de la anestesia, después de lo cual se establecen las condiciones de intubación adecuadas dentro de los 60 segundos en casi todos los pacientes. Si se utiliza una dosis de 0.6 mg.kg^{-1} de bromuro de rocuronio para la inducción de secuencia rápida de la anestesia, se recomienda intubar al paciente 90 segundos después de la administración de bromuro de rocuronio.

Solución Inyectable**Fecha Efectiva: 13-Ago-2021**

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

Dosis más elevadas

De haber una razón para optar por dosis más elevadas en pacientes individuales, se han administrado dosis iniciales de hasta 2 mg.kg^{-1} de bromuro de rocuronio durante la cirugía sin que se hayan notado efectos cardiovasculares adversos. El uso de estas dosis elevadas de bromuro de rocuronio disminuye el tiempo de inicio y aumenta la duración de la acción (ver sección 5.1).

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada es de 0.15 mg.kg^{-1} de bromuro de rocuronio; en el caso de anestesia inhalada prolongada, ésta deberá ser reducida a $0.075 - 0.1 \text{ mg.kg}^{-1}$ de bromuro de rocuronio. Las dosis de mantenimiento deben ser administradas preferentemente cuando la altura de la transmisión neuromuscular se haya recuperado al 25 % de la altura control de la transmisión neuromuscular, o ante la presencia de 2 a 3 respuestas a la estimulación en tren de cuatro.

Infusión continua:

Si el bromuro de rocuronio se administra mediante infusión continua, se recomienda administrar una dosis de carga de 0.6 mg.kg^{-1} de bromuro de rocuronio y, cuando el bloqueo neuromuscular empieza a recuperarse, iniciar la administración mediante infusión. La velocidad de infusión debe ser ajustada para mantener la respuesta de la transmisión neuromuscular al 10% de la altura control de la transmisión neuromuscular o para mantener 1 a 2 respuestas a la estimulación en tren de cuatro. En adultos bajo anestesia intravenosa, la velocidad de infusión requerida para mantener el bloqueo neuromuscular en este nivel oscila de $0.3 - 0.6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ y bajo anestesia inhalada, la velocidad de infusión oscila de $0.3 - 0.4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$. Se recomienda un monitoreo continuo del bloqueo neuromuscular debido a que los requisitos de velocidad de infusión varían de un paciente a otro y con el método anestésico utilizado.

Pacientes pediátricos:

En recién nacidos (0-28 días), lactantes (28 días-23 meses), niños (2-11 años) y adolescentes (12-18 años), la dosis recomendada de intubación durante la anestesia de rutina y la dosis de mantenimiento son similares a las utilizadas en adultos.

Para la infusión continua en pacientes pediátricos, las velocidades de infusión, con excepción de los niños, son idénticas a las utilizadas para adultos. En los niños

Solución Inyectable**Fecha Efectiva: 13-Ago-2021**

podrían ser necesarias velocidades de infusión más altas. En niños se recomienda las mismas velocidades de infusión iniciales que en adultos, y estas deben ser ajustadas para mantener la respuesta de la transmisión neuromuscular al 10% de la altura control de la transmisión neuromuscular o para mantener 1 o 2 respuestas a la estimulación en tren de cuatro durante el procedimiento.

La experiencia con bromuro de rocuronio en la inducción de secuencia rápida en pacientes pediátricos es limitada. Por lo tanto, no se recomienda el uso de bromuro de rocuronio para facilitar las condiciones de intubación traqueal durante la inducción de secuencia rápida en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos y pacientes con enfermedad hepática y/o del tracto biliar y/o insuficiencia renal

La dosis estándar de intubación en pacientes geriátricos y pacientes con enfermedad hepática y/o del tracto biliar y/o insuficiencia renal durante la anestesia de rutina es de 0.6 mg.kg^{-1} de bromuro de rocuronio. Se debe considerar una dosis de 0.6 mg.kg^{-1} para la inducción de secuencia rápida de la anestesia en pacientes en los cuales se espera una acción prolongada. Independiente de la técnica de anestesia utilizada, la dosis de mantenimiento recomendada para estos pacientes es de $0.075 - 0.1 \text{ mg.kg}^{-1}$ de bromuro de rocuronio, y la velocidad de infusión recomendada es de $0.3 - 0.4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ (ver Infusión continua). (Ver también sección 4.4.)

Pacientes con sobrepeso y obesos

Cuando se lo utiliza en pacientes con sobrepeso u obesos (definidos como pacientes con un peso corporal de 30% o más por encima del peso corporal ideal) las dosis deben ser reducidas teniendo en cuenta el peso corporal ideal.

Procedimientos en Cuidados Intensivos

Intubación traqueal

Para la intubación traqueal se deben utilizar las mismas dosis descritas anteriormente en procedimientos quirúrgicos.

Dosis de mantenimiento

Se recomienda el uso de una dosis de carga inicial de 0.6 mg.kg^{-1} de bromuro de rocuronio, seguida de una infusión continua tan pronto la altura de la transmisión neuromuscular se recupere al 10% o ante la reaparición de 1 a 2 contracciones nerviosas a la estimulación en tren de cuatro. La dosis siempre debe ser valorada de acuerdo con el efecto en el paciente individual. La velocidad de infusión inicial recomendada para el mantenimiento de un bloqueo neuromuscular del 80 - 90% (1 a

Solución Inyectable**Fecha Efectiva: 13-Ago-2021**

2 contracciones nerviosas a la estimulación en TDC) en pacientes adultos es de 0.3 – 0.6 mg.kg⁻¹.h⁻¹ durante la primera hora de administración, la cual necesitará ser disminuida durante las siguientes 6 – 12 horas, de acuerdo con la respuesta individual. Posteriormente, los requisitos de dosis individuales se mantienen relativamente constantes.

En estudios clínicos controlados se ha encontrado una amplia variabilidad entre pacientes en las velocidades de infusión por hora, con velocidades de infusión medias por hora que oscilan de 0.2 – 0.5 mg.kg⁻¹.h⁻¹ según la naturaleza y el grado de insuficiencia(s) orgánica(s), medicación concomitante y las características individuales del paciente. Para proporcionar un control óptimo al paciente individual se recomienda firmemente el monitoreo de la transmisión neuromuscular. Se ha investigado la administración durante un período de hasta 7 días.

Poblaciones especiales

Esmeron no está recomendado para facilitar la ventilación mecánica en pacientes pediátricos y geriátricos en cuidados intensivos debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Administración

Esmeron se administra por vía intravenosa ya sea como una inyección en bolo o como una infusión continua (ver sección 6.6).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al rocuronio o al ion bromuro o a cualquiera de los excipientes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso**Administración y Monitoreo Apropriados**

Debido a que Esmeron causa parálisis de los músculos respiratorios, en pacientes tratados con este medicamento es obligatoria la asistencia respiratoria hasta que se reestablezca la respiración espontánea adecuada. Al igual que con todos los agentes bloqueadores neuromusculares, es importante anticipar las dificultades durante la intubación, en particular cuando se lo utiliza como parte de una técnica de inducción de secuencia rápida. En caso de dificultades de la intubación que den lugar a una necesidad clínica de reversión inmediata de un bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio, se debe considerar el uso de sugammadex.

Curarización Residual

Al igual que con otros agentes bloqueadores neuromusculares, se ha reportado bloqueo neuromuscular residual para Esmeron. Con el fin de prevenir las complicaciones causadas por el bloqueo neuromuscular residual, se recomienda extubar solo después de que el paciente se haya recuperado suficientemente del bloqueo neuromuscular. Los pacientes geriátricos (65 años y mayores) pueden estar en mayor riesgo de bloqueo neuromuscular residual. También se deben considerar otros factores que podrían causar bloqueo neuromuscular residual después de la extubación en la fase post-operatoria (como interacciones con medicamentos o la condición del paciente). Si no se los utiliza como parte de la práctica clínica estándar, se debe considerar el uso de sugammadex u otro agente de reversión, especialmente en aquellos casos en los cuales el bloqueo neuromuscular residual es más probable que ocurra.

Anafilaxia

Tras la administración de agentes bloqueadores neuromusculares pueden ocurrir reacciones anafilácticas. Siempre se debe tomar precauciones para tratar dichas reacciones. Particularmente en el caso de reacciones anafilácticas anteriores a agentes bloqueadores neuromusculares, se debe tomar precauciones especiales debido a que se ha reportado reacción alérgica cruzada a los agentes bloqueadores neuromusculares.

Uso a Largo Plazo en una Unidad de Cuidados Intensivos

Por lo general, tras el uso a largo plazo de agentes bloqueadores neuromusculares en la UCI, se ha observado parálisis prolongada y/o debilidad musculoesquelética. Con el fin de ayudar a evitar una posible prolongación del bloqueo neuromuscular y/o una sobredosis, se recomienda firmemente el monitoreo de la transmisión neuromuscular durante el uso de agentes bloqueadores neuromusculares. Además, los pacientes deben recibir analgesia y sedación adecuadas. Asimismo, los agentes bloqueadores neuromusculares deben ser valorados según el efecto en cada paciente por o bajo la supervisión de médicos experimentados que estén familiarizados con sus acciones, y con técnicas de monitoreo neuromuscular apropiadas.

Solución Inyectable**Fecha Efectiva: 13-Ago-2021**

Se ha reportado regularmente miopatía después de la administración a largo plazo de agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes en la UCI combinados con tratamiento con corticoesteroides. Por lo tanto, en pacientes que reciben tanto agentes bloqueadores neuromusculares como corticoesteroides, el período de uso del agente bloqueador neuromuscular debe ser lo más limitado posible.

Uso con Suxametonio

Si se utiliza suxametonio para la intubación, la administración de Esmeron se debe postergar hasta que el paciente se haya recuperado clínicamente del bloqueo neuromuscular inducido con suxametonio.

Riesgo de Muerte debido a Errores de Medicación

La administración de Esmeron produce parálisis, que puede conducir a paro respiratorio y la muerte, una progresión que puede ser más probable que ocurra en un paciente para el que no está destinado. Confirme la selección apropiada del producto previsto y evite la confusión con otras soluciones inyectables que están presentes en la atención crítica y otros entornos clínicos. Si otro proveedor de atención médica está administrando el producto, asegúrese de que la dosis prevista esté claramente marcada y comunicada.

Las siguientes condiciones pueden influir sobre la farmacocinética y/o la farmacodinamia de Esmeron:**Enfermedad hepática y/o del tracto biliar e insuficiencia renal**

Debido a que el rocuronio se excreta en la orina y la bilis, debe ser utilizado con cuidado en pacientes con enfermedades hepáticas y/o biliares clínicamente significativas y/o con insuficiencia renal. En estos grupos de pacientes se ha observado prolongación de la acción con dosis de 0.6 mg.kg^{-1} de bromuro de rocuronio.

Tiempo de circulación prolongado

Las condiciones asociadas con el tiempo de circulación prolongado, como la enfermedad cardiovascular, la edad avanzada, el estado edematoso que resulta en un aumento del volumen de distribución, pueden contribuir a un inicio de acción más lento. La duración de la acción también puede prolongarse debido a una reducción de la depuración plasmática.

Solución Inyectable**Fecha Efectiva: 13-Ago-2021**Enfermedad neuromuscular

Al igual que otros agentes bloqueadores neuromusculares, Esmeron debe ser utilizado con extrema precaución en pacientes con enfermedad neuromuscular o después de poliomielitis, debido a que la respuesta a los agentes bloqueadores neuromusculares puede ser considerablemente alterada en estos casos. La magnitud y la dirección de esta alteración pueden variar ampliamente. En pacientes con miastenia grave o síndrome miasténico (Eaton Lambert), pequeñas dosis de Esmeron pueden tener efectos profundos y Esmeron debe ser valorado según la respuesta.

Hipotermia

En cirugía bajo condiciones de hipotermia, el efecto de bloqueo neuromuscular de Esmeron es incrementado y la duración es prolongada.

Obesidad

Al igual que otros agentes bloqueadores neuromusculares, Esmeron puede presentar una duración prolongada y una recuperación espontánea prolongada en pacientes obesos, cuando las dosis administradas se calculan en base al peso corporal real.

Quemaduras

Se sabe que los pacientes con quemaduras desarrollan resistencia a los agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes. Se recomienda valorar la dosis en función de la respuesta.

Condiciones que pueden aumentar los efectos de Esmeron

Hipocalcemia (por ejemplo, después de vómitos severos, diarrea y tratamiento con diuréticos), hipermagnesemia, hipocalcemia (después de transfusiones masivas), hipoproteinemia, deshidratación, acidosis, hipercapnia, caquexia.

Por lo tanto, las alteraciones electrolíticas severas, la alteración del pH sanguíneo o la deshidratación deben ser corregidas cuando sea posible.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha demostrado que los siguientes medicamentos influyen sobre la magnitud y/o la duración de la acción de los agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes.

Efecto de otros medicamentos sobre EsmeronAumento del efecto

Solución Inyectable**Fecha Efectiva: 13-Ago-2021**

- Los anestésicos volátiles halogenados potencian el bloqueo neuromuscular de Esmeron. El efecto solo se observa con las dosis de mantenimiento (ver sección 4.2). También se podría inhibir la reversión del bloqueo con inhibidores acetilcolinesterasa.
- Después de la intubación con suxametonio (ver sección 4.4)
- El uso concomitante a largo plazo de corticoesteroides y Esmeron en la UCI puede resultar en la duración prolongada del bloqueo neuromuscular o miopatía (ver secciones 4.4 y 4.8).

Otros medicamentos

- antibióticos: antibióticos aminoglucósidos, lincosamida y polipéptidos, antibióticos acilamino-penicilina.
- diuréticos, quinidina y su isómero quinina, sales de magnesio, agentes bloqueadores de los canales de calcio, sales de litio, anestésicos locales (lidocaína i.v., bupivacaína epidural) y administración aguda de fenitoína o agentes β -bloqueantes.

Se ha reportado re-bloqueo neuromuscular después de la administración post-operatoria de antibióticos aminoglucósidos, lincosamida, polipéptidos y acilamino-penicilina, quinidina y sales de magnesio (ver sección 4.4).

Disminución del efecto

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

Efecto variable:

- La administración de otros agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes combinados con Esmeron puede producir atenuación o potenciación del bloqueo neuromuscular, dependiendo del orden de administración y del agente bloqueador neuromuscular utilizado.
- El suxametonio administrado luego de Esmeron puede producir potenciación o atenuación del efecto de bloqueo neuromuscular de Esmeron.

Efecto de Esmeron sobre otros medicamentos

La combinación de Esmeron con lidocaína puede resultar en un inicio de acción más rápido de la lidocaína.

Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios formales de interacción. Las interacciones mencionadas

Solución Inyectable**Fecha Efectiva: 13-Ago-2021**

anteriormente para adultos y sus advertencias y precauciones especiales de uso (ver sección 4,4) deben también ser tomadas en cuenta para los pacientes pediátricos.

4.6. Embarazo y lactanciaEmbarazo

Para el bromuro de rocuronio, no hay datos clínicos disponibles sobre la exposición durante el embarazo. Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto ni el desarrollo posnatal. Se debe tener cuidado cuando se prescriba Esmeron a mujeres embarazadas.

Cesárea

En pacientes sometidas a cesárea, Esmeron puede ser utilizado como parte de una técnica de inducción de secuencia rápida, siempre que no se prevean dificultades de intubación y se administre una dosis suficiente de anestésico o luego de facilitar la intubación con succinilcolina. Se ha demostrado que Esmeron, administrado en dosis de 0.6 mg.kg^{-1} , es seguro en parturientas sometidas a cesárea. Esmeron no afecta el puntaje de Apgar, el tono muscular fetal ni la adaptación cardiorrespiratoria. A partir de muestras de sangre de cordón umbilical se observa que solo ocurre transferencia placentaria limitada del bromuro de rocuronio, la cual no conduce a la observación de efecto adverso clínico en el neonato.

Nota 1: se han investigado dosis de 1.0 mg.kg^{-1} durante la inducción de secuencia rápida de la anestesia, pero no en pacientes sometidas a cesárea. Por lo tanto, solo se recomienda una dosis de 0.6 mg.kg^{-1} en este grupo de pacientes.

Nota 2: La reversión del bloqueo neuromuscular inducido por los agentes bloqueadores neuromusculares puede estar inhibida o ser insatisfactoria en pacientes que reciben sales de magnesio por toxemia del embarazo debido a que las sales de magnesio intensifican el bloqueo neuromuscular. Por lo tanto, en estas pacientes la dosis de Esmeron debe ser reducida y valorada según la respuesta a la transmisión neuromuscular.

Lactancia:

Se desconoce si Esmeron se excreta en la leche materna humana. Los estudios en animales han demostrado niveles insignificantes de Esmeron en la leche materna. Esmeron debe ser administrado a mujeres en período de lactancia solo cuando el médico tratante determine que los beneficios compensan los riesgos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria

Debido a que Esmeron se usa como adyuvante a la anestesia general, en pacientes ambulatorios se deben tomar las medidas de precaución usuales después de una anestesia general.

4.8. Efectos no deseados

Las reacciones adversas al medicamento que ocurren con más frecuencia incluyen dolor/reacción en el sitio de inyección, cambios en los signos vitales y prolongación del bloqueo neuromuscular. Las reacciones adversas al medicamento serias reportadas con mayor frecuencia durante la vigilancia post-marketing son 'reacciones anafilácticas y anafilactoides' y síntomas asociados. Ver también las explicaciones debajo de la tabla.

Clasificación por Sistema/órgano MedDRA	Término preferido ¹	
	Poco común/rara ² (<1/100, >1/10 000)	Muy rara (<1/10 000)
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad Reacción anafiláctica Reacción anafilactoide Shock anafiláctico Shock anafilactoide
Trastornos del sistema nervioso		Parálisis flácida
Trastornos oculares		Midriasis ³ Pupilas fijas ⁴

¹Las frecuencias son estimados obtenidos de los informes de vigilancia post-marketing y de datos de la literatura general

²Los datos de vigilancia pos-marketing no pueden proporcionar cifras de incidencia precisas. Por esa razón, la frecuencia de notificación se dividió en dos en lugar de en cinco categorías.

³En el contexto de un potencial aumento de la permeabilidad o compromiso de la integridad de la barrera hematoencefálica (BBB).

⁴Después del uso a largo plazo en la UCI.

Solución Inyectable

Fecha Efectiva: 13-Ago-2021

Trastornos cardíacos	Taquicardia	
Trastornos vasculares	Hipotensión	Colapso y shock circulatorio Enrojecimiento
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Edema angioneurótico Urticaria Erupción cutánea Erupción cutánea eritematosa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Debilidad muscular ⁴ Miopatía esteroide ⁴
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Ineficacia del medicamento Disminución del efecto/respuesta terapéutica Aumento del efecto/respuesta terapéutica Dolor en el sitio de inyección Reacción en el sitio de inyección	Edema facial Hipertermia maligna
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Bloqueo neuromuscular prolongado Demora en la recuperación de la anestesia	Complicaciones respiratorias de la anestesia

MedDRA versión 8.1

Anafilaxis

Si bien son muy raras, se han reportado reacciones anafilácticas severas a los agentes bloqueadores neuromusculares, incluyendo Esmeron. Las reacciones anafilácticas/anafilactoides son: broncoespasmo, cambios cardiovasculares (por ejemplo, hipotensión, taquicardia, colapso-shock circulatorio) y cambios cutáneos (por ejemplo, angioedema, urticaria). En algunos casos, estas reacciones han sido fatales. Debido a la posible severidad de estas reacciones, siempre se debe asumir que pueden ocurrir y se debe tomar las precauciones necesarias. ²

Debido a que se sabe que los agentes bloqueadores neuromusculares son capaces de inducir la liberación de histamina tanto a nivel local en el sitio de inyección como a nivel sistémico, siempre se debe tener en cuenta la posible aparición de prurito y reacciones eritematosas en el sitio de inyección y/o reacciones histaminoides

Solución Inyectable**Fecha Efectiva: 13-Ago-2021**

(anafilactoides) generalizadas (ver también bajo reacciones anafilácticas arriba) cuando se administran estos medicamentos.

En los estudios clínicos solo se observó un ligero aumento en los niveles plasmáticos medios de histamina después de la administración rápida en bolo de 0.3-0.9 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio.

Bloqueo neuromuscular prolongado

La reacción adversa más frecuente a los agentes bloqueadores no despolarizantes como clase consiste en una prolongación de la acción farmacológica del medicamento más allá del periodo de tiempo necesario. Esto puede variar desde debilidad musculoesquelética hasta parálisis musculoesquelética profunda y prolongada resultando en insuficiencia respiratoria o apnea.

Miopatía

Se ha reportado miopatía después del uso de varios agentes bloqueadores neuromusculares en la UCI combinados con corticoesteroides (ver sección 4.4).

Reacciones locales en el sitio de inyección

Durante la inducción de secuencia rápida de la anestesia se ha reportado dolor en el sitio de inyección, especialmente cuando el paciente aún no ha perdido completamente el conocimiento y en particular cuando se usa propofol como agente de inducción. En los estudios clínicos se observó dolor en el sitio de inyección en el 16% de los pacientes que fueron sometidos a inducción de secuencia rápida de la anestesia con propofol y en menos del 0.5% de los pacientes que fueron sometidos a inducción de secuencia rápida de la anestesia con fentanilo y tiopental.

Pacientes pediátricos

Un meta-análisis de 11 estudios clínicos en pacientes pediátricos (n=704) con bromuro de rocuronio (hasta 1 mg/kg) indicó que la taquicardia fue identificada como reacción adversa al medicamento con una frecuencia de 1.4%.

4.9. Sobredosis

En el caso de sobredosis y bloqueo neuromuscular prolongado, el paciente debe continuar recibiendo asistencia respiratoria y sedación. En esta situación existen dos opciones para la reversión del bloqueo neuromuscular: (1) Sugammadex puede ser utilizado para la reversión del bloqueo intenso (profundo) y profundo. La dosis de sugammadex a ser administrada depende del nivel del bloqueo neuromuscular. (2) Un inhibidor de la acetilcolinesterasa (por ejemplo, neostigmina, edrofonio, piridostigmina) puede ser utilizado una vez que inicia la recuperación espontánea y

Solución Inyectable**Fecha Efectiva: 13-Ago-2021**

debe ser administrado en dosis adecuadas. Cuando la administración de un inhibidor de la acetilcolinesterasa no revierte los efectos neuromusculares de Esmeron, se debe continuar con la ventilación hasta que se restaure la respiración espontánea. Las dosis repetidas de un inhibidor de la acetilcolinesterasa pueden ser peligrosas.

En estudios en animales, depresión severa de la función cardiovascular, que conduce en última instancia a un colapso cardíaco no ocurrió hasta que se administró una dosis acumulativa de 750 x ED90 (135 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1. Propiedades farmacodinámicas**Grupo farmacoterapéutico (código ATC)

Miorrelajantes, agentes de acción periférica. Código ATC: M03AC09

Mecanismo de acción

Esmeron (bromuro de rocuronio) es un agente bloqueador neuromuscular no despolarizante con acción intermedia de comienzo rápido, que posee todas las acciones farmacológicas características de esta clase de medicamentos (curariformes). Actúa compitiendo por los colinorreceptores nicotínicos de la placa motora terminal. Esta acción es antagonizada por los inhibidores de la acetilcolinesterasa como la neostigmina, el edrofonio y la piridostigmina.

Efectos farmacodinámicos

La ED90 (dosis requerida para producir una depresión del 90% de la respuesta a la transmisión neuromuscular del pulgar a la estimulación del nervio ulnar) durante la anestesia intravenosa es aproximadamente de 0.3 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio. La ED95 en lactantes es más baja que en adultos y niños (0.25; 0.35 y 0.40 mg.kg⁻¹, respectivamente).

La duración clínica (la duración hasta la recuperación espontánea al 25% de la altura control de la transmisión neuromuscular) con 0.6 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio es de 30-40 minutos. La duración total (tiempo hasta la recuperación espontánea al 90% de la altura control de la transmisión neuromuscular) es de 50 minutos. La media del tiempo de la recuperación espontánea de la respuesta de la transmisión neuromuscular del 25 al 75% (índice de recuperación) después de una dosis en bolo de 0.6 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio es de 14 minutos. Con dosis más bajas de 0.3-0.45 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio (1-1½ x ED90), el inicio de acción es más lento y la duración de la acción es más corta. Con dosis altas de 2 mg.kg⁻¹, la duración clínica es de 110 minutos.

Solución Inyectable**Fecha Efectiva: 13-Ago-2021**Intubación durante la anestesia de rutina

Dentro de los 60 segundos posteriores a la administración intravenosa de una dosis de 0.6 mg.kg^{-1} de bromuro de rocuronio (2x ED₉₀ bajo anestesia intravenosa), se puede lograr condiciones adecuadas de intubación en casi todos los pacientes de los cuales en el 80% las condiciones de intubación son consideradas excelentes. La parálisis muscular general adecuada para cualquier tipo de procedimiento se establece dentro de 2 minutos. Después de la administración de 0.45 mg.kg^{-1} de bromuro de rocuronio, se observan condiciones aceptables de intubación después de 90 segundos.

Inducción de secuencia rápida

Durante la inducción de secuencia rápida de la anestesia bajo propofol o anestesia con fentanilo/tiopental, las condiciones de intubación adecuadas se logran dentro de los 60 segundos en el 93% y 96% de los pacientes, respectivamente, tras una dosis de 1.0 mg.kg^{-1} de bromuro de rocuronio. De éstas, se considera que el 70% son excelentes. La duración clínica con esta dosis es de alrededor de 1 hora, momento en el cual el bloqueo neuromuscular puede ser revertido en forma segura. Tras una dosis de 0.6 mg.kg^{-1} de bromuro de rocuronio, se logran condiciones de intubación adecuadas dentro de los 60 segundos en el 81% y el 75% de los pacientes durante una técnica de inducción de secuencia rápida con propofol o fentanilo/tiopental, respectivamente.

Pacientes pediátricos

El tiempo de inicio medio en lactantes y niños con una dosis de intubación de 0.6 mg.kg^{-1} es ligeramente más corto que en adultos. La comparación dentro de los grupos de edad pediátrica mostró que el tiempo de inicio medio en los recién nacidos y adolescentes (1.0 min) es ligeramente más largo que en los lactantes, niños pequeños y niños (0.4, 0.6 y 0.8 min., respectivamente). La duración de la relajación y el tiempo hasta la recuperación tienden a ser más cortos en niños en comparación con lactantes y adultos. Comparando dentro de los grupos de edad pediátrica demostró que el tiempo medio a la reaparición de T₃ fue prolongado en los recién nacidos y lactantes (56.7 y 60.7 min., respectivamente) cuando se compara con los niños pequeños, niños y adolescentes (45.4, 37.6 y 42.9 min., respectivamente).

Pacientes geriátricos y pacientes con hepatitis y/o enfermedad del tracto biliar y/o insuficiencia renal.

La duración de la acción de dosis de mantenimiento de 0.15 mg.kg^{-1} de bromuro de rocuronio podría ser algo más larga bajo anestesia con enflurano e isoflurano en pacientes geriátricos y en pacientes con enfermedad hepática y/o enfermedad renal (aproximadamente 20 minutos) que en pacientes sin deterioro de las funciones del

Solución Inyectable**Fecha Efectiva: 13-Ago-2021**

órgano excretor bajo anestesia intravenosa (aproximadamente 13 minutos) (ver sección 4.2). No se ha observado acumulación del efecto (aumento progresivo en la duración de la acción) con dosis de mantenimiento repetitivas en el nivel recomendado.

Unidad de cuidados intensivos

Luego de la infusión continua en la Unidad de Cuidados Intensivos, el tiempo hasta la recuperación de la relación en tren de cuatro a 0.7 depende del nivel de bloqueo al final de la infusión. Luego de una infusión continua durante 20 horas o más, la mediana (rango) del tiempo entre el retorno de T₂ a la estimulación en tren de cuatro y la recuperación de la relación en tren de cuatro a 0.7 es de alrededor de 1.5 (1 - 5) horas en los pacientes sin falla multiorgánica y de 4 (1-25) horas en pacientes con falla multiorgánica.

Cirugía cardiovascular

En pacientes programados para cirugía cardiovascular, los cambios cardiovasculares más comunes durante el inicio del bloqueo máximo luego de 0.6-0.9 mg.kg⁻¹ de Esmeron son un aumento ligero y clínicamente insignificante en la frecuencia cardíaca de hasta el 9% y un aumento en la presión arterial media de hasta el 16% a partir de los valores de control.

Reversión de la relajación muscular

La acción de rocuronio puede ser antagonizada ya sea por sugammadex o por inhibidores de la acetilcolinesterasa (neostigmina, piridostigmina o edrofonio). Sugammadex puede ser administrado para la reversión de rutina (en 1-2 conteos post-tetánicos a la reaparición de T₂) o para la reversión inmediata (3 minutos después de la administración de bromuro de rocuronio). Los inhibidores de la acetilcolinesterasa pueden ser administrados en la reaparición de T₂ o ante los primeros signos de recuperación clínica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración intravenosa de una sola dosis en bolo de bromuro de rocuronio, el curso temporal de la concentración plasmática se ejecuta en tres fases exponenciales. En adultos normales, la vida media de eliminación promedio (IC del 95%) es de 73 (66-80) minutos, el volumen (aparente) de distribución en condiciones de estado de equilibrio es de 203 (193 - 214) mL.kg⁻¹ y la depuración plasmática es de 3.7 (3.5 – 3.9) mL.kg⁻¹.min⁻¹.

El rocuronio se excreta en la orina y la bilis. La excreción en orina es de alrededor del 40% dentro de las 12-24 horas. Después de la inyección de una dosis radiomarcada

Solución Inyectable**Fecha Efectiva: 13-Ago-2021**

de bromuro de rocuronio, la excreción del producto radiomarcado es en promedio del 47% en orina y el 43% en heces después de 9 días. Aproximadamente el 50% se recupera como compuesto original.

Pacientes pediátricos

La farmacocinética de bromuro de rocuronio en pacientes pediátricos (n=146) con edades que oscilan de 0 a 17 años fue evaluada usando un análisis poblacional de los datos farmacocinéticos combinados procedentes de dos ensayos clínicos bajo anestesia por sevoflurano (inducción) e isoflurano/óxido nitroso (mantenimiento). Se encontró que todos los parámetros farmacocinéticos son linealmente proporcionales al peso corporal ilustrado por un aclaramiento similar ($L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$). El volumen de distribución ($L \cdot kg^{-1}$) y la vida media de eliminación (h) disminuyen con la edad (años). Los parámetros farmacocinéticos de pediatría típica dentro de cada grupo de edad se resumen a continuación:

Parámetros Farmacocinéticos de bromuro de rocuronio en pacientes pediátricos típicos					
Parámetro Farmacocinético	Recién Nacidos (0-27 días)	Lactantes (28 días a 2 meses)	Niños pequeños (3-23 meses)	Niños (2-11 años)	Adolescentes (11-17 años)
Depuración ($L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$)	0.293	0.293	0.293	0.293	0.293
Volumen de Distribución en Estado de Equilibrio ($L \cdot kg^{-1}$)	0.424	0.295	0.232	0.177	0.174
Vida Media de Eliminación (h)	1.1	0.9	0.8	0.7	0.7

Pacientes geriátricos y pacientes con enfermedad hepática y/o del tracto biliar y/o insuficiencia renal

En estudios controlados, la depuración plasmática en pacientes geriátricos y en pacientes con disfunción renal fue reducida, en la mayoría de los estudios; sin embargo, sin alcanzar el nivel de significancia estadística. En pacientes con enfermedad hepática, la vida media de eliminación promedio se prolonga con 30 minutos y la depuración plasmática media disminuye en $1 mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$. (Ver sección 4.2.)

Unidad de Cuidados Intensivos

Cuando se lo administra como infusión continua para facilitar la ventilación mecánica durante 20 horas o más, la vida media de eliminación promedio y el volumen (aparente) de distribución promedio en estado de equilibrio aumentan. En estudios clínicos controlados se encuentra una alta variabilidad entre paciente, relacionada con la naturaleza y la magnitud de la insuficiencia (multi) orgánica y las

características del paciente individual. En pacientes con insuficiencia multiorgánica se ha encontrado una vida media de eliminación promedio ($\pm$ SD) de 21.5 ($\pm$ 3.3) horas, un volumen (aparente) de distribución en estado de equilibrio de 1.5 ($\pm$ 0.8) L.kg⁻¹ y una depuración plasmática de 2.1 ($\pm$ 0.8) mL.kg⁻¹.min⁻¹.

5.3. Datos preclínicos de seguridad

En estudios no clínicos se observaron efectos solo con exposiciones consideradas suficientemente excesivas a la exposición máxima en humanos, lo cual indica poca relevancia para el uso clínico.

No existe un modelo animal apropiado para imitar la situación clínica normalmente extremadamente completa del paciente de la UCI. Por lo tanto, la seguridad de Esmeron cuando se lo utiliza para facilitar la ventilación mecánica en la Unidad de Cuidados Intensivos se basa principalmente en los resultados obtenidos en los estudios clínicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Esmeron contiene los siguientes excipientes:

- Acetato sódico (para ajuste del pH)
- Cloruro de sodio
- Ácido acético (para ajuste del pH)
- Agua

No se han añadido conservantes.

6.2 Incompatibilidades

Se ha documentado incompatibilidad física para Esmeron cuando se lo añade a soluciones que contienen los siguientes medicamentos: anfotericina, amoxicilina, azatioprina, cefazolina, cloxacilina, dexametasona, diazepam, enoximona, eritromicina, famotidina, frusemida, succinato sódico de hidrocortisona, insulina, metohexital, metilprednisolona, succinato sódico de prednisolona, tiopental, trimetoprima y vancomicina. Esmeron también es incompatible con Intralipid.

Esmeron no debe ser mezclado con otros medicamentos, excepto con aquellos mencionados en la sección 6.6.

Si Esmeron se administra por la misma línea de infusión que es también usada para

Solución Inyectable**Fecha Efectiva: 13-Ago-2021**

otros medicamentos, es importante que esta línea de infusión sea lavada adecuadamente (por ejemplo, con NaCl al 0.9%) entre la administración de Esmeron y de medicamentos para los cuales se ha demostrado incompatibilidad con Esmeron o no se ha establecido la compatibilidad con Esmeron.

6.3 Período de validez

Esmeron tiene un período de validez de 3 años, siempre que se lo almacene bajo las condiciones recomendadas (ver la sección 6.4). La fecha mencionada en el cartón y en la etiqueta del vial es la fecha de caducidad; ésta es la fecha hasta la cual se puede utilizar Esmeron. Debido a que Esmeron no contiene conservantes, la solución debe ser utilizada inmediatamente después de abrir el vial.

Después de la dilución con líquidos de infusión (ver sección 6.6), se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 72 horas a 30°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto diluido debe ser utilizado inmediatamente. Si no se lo utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario/administrador y normalmente no deberían exceder las 24 horas de 2 a 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones de asepsia controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C. El producto puede ser almacenado fuera del refrigerador a una temperatura de hasta 30°C durante un máximo de 3 meses. El producto puede colocarse dentro y fuera del refrigerador en cualquier momento durante la vida útil de 36 meses, pero el tiempo total de almacenamiento fuera del refrigerador no debe exceder los 3 meses. El período de almacenamiento no puede exceder el período de validez.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Esmeron 50 mg = 5 mL

Envase de 10 viales cada uno conteniendo 50 mg de bromuro de rocuronio.

El tapón de caucho del vial no contiene látex.

En la correspondencia, sírvase citar el número de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se han realizado estudios de compatibilidad con los siguientes líquidos para infusión: En concentraciones nominales de 0.5 mg/mL y 2.0 mg/mL, Esmeron ha demostrado ser compatible con: NaCl al 0.9%, dextrosa al 5%, dextrosa al 5% en solución salina, agua estéril para inyección, Lactato de Ringer y Haemaccel. La administración debe comenzar inmediatamente después de la mezcla y debe completarse dentro de 24 horas. Las soluciones no utilizadas deben ser desechadas.

7. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Este texto fue revisado por última vez en Octubre 2023.