

ESMERON® 10 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

(Bromuro de Rocuronio)

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 la Sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

pH:3,8-4,2.

4. INDICACIONES CLÍNICAS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

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

En el caso de la población pediátrica: Esmeron está indicado como adyuvante de la anestesia general para facilitar la intubación traqueal durante la inducción rutinaria y para proporcionar la relajación del músculo esquelético durante la cirugía en pacientes pediátricos desde los lactantes hasta los adolescentes.

4.2 Posología y método de administración

Como con otros agentes bloqueadores neuromusculares, Esmeron sólo debe ser administrado por o bajo la supervisión de médicos experimentados, quienes están familiarizados con la acción y el uso de estos fármacos.

Como con otros agentes bloqueadores neuromusculares, la posología de Esmeron debe ser individualizada para cada paciente. Al momento de determinar la dosis, debe tomarse en consideración el método de la anestesia y la duración prevista de la cirugía, el método de la sedación y la duración prevista de la ventilación mecánica, la posible interacción con otros medicamentos que se administran de forma concomitante así como el estado del paciente.

Se recomienda el uso de una técnica de monitorización neuromuscular adecuada para la evaluación del bloqueo neuromuscular y su recuperación.

Los anestésicos inhalados potencian los efectos relativos al bloqueo neuromuscular de Esmeron. Sin embargo, esta potenciación se convierte clínicamente relevante durante la anestesia, cuando los agentes volátiles han alcanzado las concentraciones tisulares

requeridas para esta interacción. En consecuencia, se debe ajustar la dosificación de Esmeron mediante la administración de pequeñas dosis de mantenimiento a intervalos menos frecuentes o mediante la aplicación de intervalos de infusión más bajos de Esmeron durante los procedimientos de larga duración (superiores a 1 hora) bajo anestesia por inhalación (ver la Sección 4.5).

En los pacientes adultos, las siguientes recomendaciones posológicas pueden servir como una directriz general para la intubación traqueal y la relajación muscular en el caso de procedimientos quirúrgicos de duración corta a prolongada, y para su uso en la unidad de cuidados intensivos.

Procedimientos quirúrgicos

Intubación traqueal

La dosis estándar para la intubación durante la anestesia de rutina es $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ de bromuro de rocuronio, después de lo cual se establecen las condiciones adecuadas de intubación dentro de un período de 60 segundos en la mayoría de los pacientes. Se recomienda una dosis de $1,0 \text{ mg.kg}^{-1}$ 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 adecuadas de intubación dentro de un período de 60 segundos en la mayoría de los pacientes. Si se utiliza una dosis de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ de bromuro de rocuronio para la inducción de secuencia rápida de la anestesia, se recomienda intubar al paciente 90 segundos después de la administración del bromuro de rocuronio.

Dosis más altas

En el caso de ser necesaria la selección de dosis más altas en pacientes individuales, se han administrado dosis iniciales de hasta 2 mg.kg^{-1} de bromuro de rocuronio durante la cirugía sin observar efectos cardiovasculares adversos. El uso de estas dosis altas de bromuro de rocuronio disminuye el tiempo de inicio y aumenta la duración de la acción (ver la Sección 5.1).

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada es $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$ de bromuro de rocuronio; en el caso de la aplicación de anestesia inhalada a largo plazo, esta dosis debería ser disminuida entre $0,075$ y $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ de bromuro de rocuronio. Las dosis de mantenimiento deben ser administradas preferiblemente cuando la altura de la respuesta se haya recuperado en un 25% de la altura de la respuesta correspondiente al estímulo único de control, o ante la presencia de 2 a 3 respuestas tras la estimulación en tren de cuatro.

Infusión continua

Si el bromuro de rocuronio se administra como una infusión continua, se recomienda administrar una dosis de carga de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ de bromuro de rocuronio y, cuando el bloqueo neuromuscular comienza a recuperarse, iniciar la administración por infusión. La velocidad de la infusión se debe ajustar para mantener la altura de la respuesta en 10% de la altura de la respuesta correspondiente al estímulo único de control o para mantener de 1 a 2 respuestas tras la estimulación en tren de cuatro. En los pacientes adultos bajo anestesia administrada por vía intravenosa, la velocidad de la infusión necesaria para mantener el bloqueo neuromuscular en este nivel oscila entre $0,3$ y $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ y bajo anestesia inhalada, la velocidad de la infusión oscila entre $0,3$ y $0,4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$. Se recomienda la monitorización continua del bloqueo neuromuscular porque los requisitos relativos a la velocidad de la infusión varían de un paciente a otro, y con el método anestésico utilizado.

Pacientes pediátricos

En el caso de Lactantes (entre 28 días y 23 meses), niños (de 2 a 11 años) y adolescentes (entre 12 y 18 años), la dosis de intubación recomendada durante la anestesia de rutina y la dosis de mantenimiento, son similares a las de los adultos.

Para la infusión continua en pacientes pediátricos, las velocidades de la infusión, con excepción de los niños, son las mismas que las utilizadas para los pacientes adultos. En el caso de los niños, pueden ser necesarias velocidades de infusión más altas. En los niños, se recomiendan las mismas velocidades de infusión iniciales como en los adultos, y las mismas deben ajustarse para mantener la altura de la respuesta en 10% de la altura de la respuesta correspondiente al estímulo único de control, o para mantener de 1 a 2 respuestas tras la estimulación en tren de cuatro durante el procedimiento.

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

Pacientes geriátricos y pacientes con enfermedad hepática y/o de las vías biliares y/o insuficiencia renal

La dosis estándar para la intubación en el caso de los pacientes geriátricos y aquellos pacientes con enfermedad hepática y/o de las vías biliares, y/o insuficiencia renal durante la anestesia de rutina es $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ de bromuro de rocuronio. Una dosis de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ se debe considerar para la inducción de secuencia rápida de la anestesia en los pacientes en los cuales se estima una duración prolongada de la acción. Independientemente del método anestésico utilizado, la dosis de mantenimiento para estos pacientes se ubica entre $0,0075$ y $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ de bromuro de rocuronio, y la velocidad de la infusión recomendada es $0,3$ - $0,4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ se ubica entre $0,3$ y $0,4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ (véase la Sección correspondiente a la Infusión Continua). (Véase también la Sección 4.4).

Pacientes con sobrepeso y obesos

Cuando se utiliza en pacientes con sobrepeso u obesos (clasificados como pacientes con un peso corporal que excede un 30% o más del peso corporal ideal) las dosis deben ser reducidas tomando en consideración el peso corporal ideal.

Procedimientos en la Unidad de Cuidados IntensivosIntubación traqueal

En el caso de la intubación traqueal, deben utilizarse las mismas dosis descritas anteriormente en la sección correspondiente a los procedimientos quirúrgicos.

Dosis de mantenimiento

Se recomienda el uso de una dosis de carga inicial de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ de bromuro de rocuronio, seguida de una infusión continua tan pronto se haya recuperado en un 10% la altura de la respuesta del estímulo, o hasta la reaparición de 1 a 2 respuestas tras la estimulación en tren de cuatro. La posología debe ser siempre ajustada basándose en el efecto sobre el paciente individual. La velocidad de la infusión inicial recomendada para el mantenimiento del bloqueo neuromuscular entre 80-90% (1 a 2 respuestas a la estimulación en tren de cuatro) en los pacientes adultos, es entre $0,3$ y $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ durante la primera hora de la

administración, la cual será necesario disminuir durante las siguientes 6 a 12 horas, de acuerdo con la respuesta individual. A partir de ese momento, los requisitos de las dosis individuales se mantienen relativamente constantes.

En los estudios clínicos controlados se ha observado una amplia variabilidad entre los pacientes en cuanto a las velocidades de la infusión por hora, con la media correspondiente a las velocidades de la infusión por hora oscilando entre 0,2 y 0,5 mg.kg⁻¹.h⁻¹ dependiendo de la naturaleza y el grado de la(s) insuficiencia(s) orgánica(s), medicamentos concomitantes y las características individuales del paciente. De manera de brindar un control óptimo al paciente de forma individual, se recomienda ampliamente la monitorización de la transmisión neuromuscular. Se ha investigado la administración durante periodos de hasta 7 días.

Poblaciones especiales

No se recomienda el uso de Esmeron para facilitar la ventilación mecánica en el caso de pacientes pediátricos y de edad avanzada en la unidad de cuidados intensivos, debido a la falta de datos sobre la seguridad y eficacia del medicamento.

Administración

Esmeron se administra por vía intravenosa bien sea como una inyección en forma de bolo o como una infusión continua (véase la Sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso

Dado que Esmeron causa parálisis de los músculos respiratorios, es obligatoria la asistencia respiratoria en los pacientes tratados con el medicamento hasta que se restaure la respiración espontánea adecuada. Como con todos los agentes bloqueadores neuromusculares, es importante anticiparse a las dificultades durante el proceso de intubación, especialmente cuando se utiliza como parte de una técnica de inducción de secuencia rápida. En caso de que las dificultades durante el proceso de intubación resulten en la necesidad clínica de revertir de forma inmediata el bloqueo neuromuscular inducido por el rocuronio, debe ser considerado el uso de sugammadex.

Al igual que con otros agentes bloqueadores neuromusculares, se han notificado casos de curarización residual para Esmeron. De manera de prevenir las complicaciones producto de la curarización residual, se recomienda retirar la intubación solo después que el paciente se haya recuperado suficientemente del bloqueo neuromuscular. Los pacientes geriátricos (65 años o mayores) pueden tener un mayor riesgo de bloqueo neuromuscular residual. Otros factores que podrían causar curarización residual después de retirar la intubación en la fase post operatoria (como interacciones medicamentosas o la condición del paciente) también deben ser considerados. Si no se utiliza como parte de la práctica clínica estándar, se debe considerar el uso de sugammadex u otro agente de reversión, especialmente en aquellos casos donde es más probable que se produzca una curarización residual.

Pueden ocurrir reacciones anafilácticas después de la administración de agentes bloqueadores neuromusculares. Siempre se deben tomar precauciones para el tratamiento de este tipo de reacciones. Particularmente en el caso de reacciones anafilácticas previas a agentes bloqueadores neuromusculares, se deben tomar precauciones especiales porque se han notificado casos de reactividad cruzada con los agentes bloqueadores neuromusculares.

En general, después del uso a largo plazo de agentes bloqueadores neuromusculares en la UCI, se han observado casos de parálisis prolongada y/o debilidad del músculo esquelético. Con el fin de ayudar a impedir la posible prolongación del bloqueo neuromuscular y/o sobredosificación, se recomienda encarecidamente la monitorización de la transmisión neuromuscular durante el tiempo de uso de los agentes bloqueadores neuromusculares. Además, los pacientes deben recibir analgesia y sedación adecuadas. Asimismo, los agentes bloqueadores neuromusculares deberían administrarse en dosis ajustadas hasta producir un efecto en los pacientes de forma individual mediante o bajo la supervisión de médicos experimentados que están familiarizados con sus acciones y con las técnicas apropiadas de monitorización neuromuscular.

Se han notificado con frecuencia casos de miopatía después de la administración a largo plazo de otros agentes neuromusculares no despolarizantes en la UCI junto con un tratamiento con corticosteroides. Por lo tanto, en el caso de aquellos pacientes que están recibiendo tratamiento con agentes bloqueadores neuromusculares así como con corticosteroides, el periodo de uso del agente bloqueante neuromuscular debe ser limitado tanto como sea posible.

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 por el suxametonio.

Los siguientes estados pueden influir sobre la farmacocinética y/o farmacodinamia de Esmeron:

Enfermedad hepática y/o de las vías biliares e insuficiencia renal

Debido a que el rocuronio se excreta en la orina y la bilis, debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática y/o de las vías biliares y/o insuficiencia renal clínicamente significativa. En estos grupos de pacientes se ha observado prolongación de la acción con dosis de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ de bromuro de rocuronio.

Tiempo de circulación prolongado

Los estados relacionadas con el tiempo de circulación prolongado tales como enfermedad cardiovascular, edad avanzada y estado edematoso, que causan un aumento en el volumen de distribución, pueden contribuir a un inicio de la acción más lento. La duración de la acción también puede prolongarse debido a una depuración plasmática reducida.

Enfermedad neuromuscular

Como otros agentes bloqueadores neuromusculares, Esmeron debe usarse con extrema precaución en aquellos pacientes con enfermedades neuromusculares o después de la poliomielitis, puesto que la respuesta a los agentes bloqueadores neuromusculares puede alterarse considerablemente en estos casos. La magnitud y dirección de esta alteración pueden variar ampliamente. En los pacientes con miastenia grave o con el síndrome miasténico (Eaton-Lambert), pequeñas dosis de Esmeron pueden tener efectos profundos y Esmeron debe ajustarse de acuerdo con la respuesta.

Hipotermia

En el caso de cirugías bajo condiciones hipotérmicas, el efecto del bloqueo neuromuscular de Esmeron aumenta y la duración del mismo se prolonga.

Obesidad

Como otros agentes bloqueadores neuromusculares, Esmeron puede presentar una duración mayor de la acción y una recuperación espontánea prolongada en los pacientes obesos, cuando se administran dosis que fueron calculadas basándose en el peso corporal real.

Quemaduras

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

Condiciones que pueden aumentar los efectos de Esmeron

La hipocalcemia (por ejemplo, después de presentar vómitos graves, diarrea y tratamiento con diuréticos), hipermagnesemia, hipocalcemia (después de transfusiones masivas), hipoproteïnemia, deshidratación, acidosis, hipercapnea, caquexia.

Por lo tanto, se deben corregir los trastornos electrolíticos graves, alteración del pH sanguíneo o deshidratación, cuando sea posible.

4.5 Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Se ha observado que los siguientes fármacos influyen sobre la magnitud y/o duración de la acción de los agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes:

Efecto de otros fármacos sobre EsmeronAumento del efecto

- Los anestésicos volátiles halogenados potencian el bloqueo neuromuscular de Esmeron. El efecto sólo se hace evidente con las dosis de mantenimiento (ver la Sección 4.2). La reversión del bloqueo con los inhibidores anticolinesterasa también puede ser inhibida.
- Después de la intubación con suxametonio (ver la Sección 4.4).
- El uso concomitante a largo plazo de corticosteroides y Esmeron en la UCI puede generar la duración prolongada del bloqueo neuromuscular o miopatía (ver la Sección 4.4 y 4.8).

Otros fármacos

- Antibióticos: aminoglucósidos, lincosamida y antibióticos polipéptidos, antibióticos acilamino-penicilinas.
- Diuréticos, quinidina y su isómero quinina, sulfato de magnesio, agentes bloqueadores de los canales de calcio, sales de litio, anestésicos locales (lidocaína i.v, bupivacaína por infusión epidural) y la administración aguda de fenitoína o agentes β bloqueadores.

Se han notificado casos de recurarización después de la administración post operatoria de: antibióticos aminoglucósidos, lincosamida, polipéptidos y acilamino-penicilina, quinidina, quinina y sulfato de magnesio (ver la 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 de forma concomitante con Esmeron puede producir atenuación o potenciación del bloqueo neuromuscular, dependiendo del orden de la administración y del agente bloqueador neuromuscular utilizado.
- El suxametonio administrado después de la dosis de Esmeron puede producir potenciación o atenuación del efecto del bloqueo neuromuscular de Esmeron.

Efecto de Esmeron sobre otros fármacos

Esmeron administrado de forma concomitante con lidocaína puede resultar en el inicio más rápido de la acción de la lidocaína.

Pacientes pediátricos

No se han realizado estudios de interacción formales. Las interacciones mencionadas anteriormente para los adultos y las advertencias especiales y precauciones de uso (ver la Sección 4.4) también se deben tomar en consideración para los pacientes pediátricos.

4.6 Embarazo y período de lactancia

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria

Dado que Esmeron se utiliza como tratamiento adyuvante de la anestesia general, deben adoptarse las medidas de precaución habituales después de una anestesia general en el caso de los pacientes ambulatorios.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento que ocurren con mayor frecuencia incluyen dolor/reacción en el sitio de la inyección, cambios en los signos vitales y bloqueo neuromuscular prolongado. Los eventos adversos graves notificados con mayor frecuencia durante la farmacovigilancia son “reacciones anafilácticas y anafilactoides” y los síntomas relacionados con las mismas. Ver también las explicaciones en la tabla que se presenta a continuación.

MedDRA Clasificación por órganos - sistemas (SOC, por sus siglas en inglés)	Término preferido ¹	
	Poco frecuente/raro ² (< 1/100, > 1/10000)	Muy raro (< 1/10000)
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad Reacción anafiláctica Reacción anafilactoide Shock anafiláctico Shock anafilactoide
Trastornos del sistema nervioso		Parálisis flácida
Trastornos cardiacos	Taquicardia	
Trastornos vasculares	Hipotensión	Colapso circulatorio y shock Enrojecimiento
Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastínicos		Broncoespasmo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Angioedema Urticaria Erupción Erupción eritematosa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Debilidad muscular ³ Miopatía esteroide ³
Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración	Ineficacia del medicamento Disminución del efecto farmacológico /respuesta terapéutica Aumento del efecto farmacológico /respuesta terapéutica Dolor en el sitio de la inyección Reacción en el sitio de la inyección	Edema facial Hipertermia maligna
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Bloqueo neuromuscular prolongado Demora en la recuperación de la anestesia	Complicaciones de la anestesia en las vías respiratorias

¹ Las frecuencias son cifras estimadas que se obtuvieron de los informes de farmacovigilancia y de los datos de la literatura general.

² Los datos relativos a la farmacovigilancia no pueden ofrecer cifras precisas sobre la incidencia. Es por ello que la frecuencia de notificación se dividió en dos categorías en lugar de cinco.

³ Después del uso a largo plazo en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

MedDRA versión 8.1

Anafilaxia

Aunque son casos muy raros, se han notificado reacciones anafilácticas graves a los agentes bloqueadores neuromusculares, incluyendo Esmeron. Las reacciones anafilácticas/anafilactoide son: broncoespasmo, cambios cardiovasculares (por ejemplo, hipotensión, taquicardia, colapso circulatorio-shock) y cambios cutáneos (por ejemplo, angioedema, urticaria). Estas

reacciones, en algunos casos, han sido fatales. Debido a la posible gravedad de estas reacciones, siempre se debe asumir que pueden ocurrir y tomar las precauciones necesarias.

Debido a que los agentes bloqueadores neuromusculares son conocidos por ser capaces de inducir la liberación de histamina tanto localmente en el sitio de la inyección como sistémicamente, se deberá tomar siempre en consideración la posible aparición de prurito y reacciones eritematosas en el sitio de la inyección y/o reacciones histaminoides (anafiloideas) generalizadas (véase también la sección sobre reacciones anafilácticas presentada anteriormente) al momento de administrar estos fármacos.

En los estudios clínicos se ha observado solo un leve aumento en la media correspondiente a los valores plasmáticos de histamina después de la administración rápida en forma de bolo de dosis entre 0,3 y 0,9 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio.

Bloqueo neuromuscular prolongado

La reacción adversa más frecuente al grupo de agentes bloqueadores no despolarizantes, consiste en la prolongación de la acción farmacológica del medicamento más allá del período necesario. Esto puede variar desde debilidad musculoesquelética hasta parálisis musculoesquelética profunda y prolongada causando insuficiencia respiratoria o apnea.

Miopatía

Se han notificado casos de miopatía después del uso de diversos agentes bloqueadores neuromusculares en la UCI cuando se administran junto con corticosteroides (ver la Sección 4.4).

Reacciones locales en el sitio de la inyección

Durante la inducción de secuencia rápida de la anestesia, se ha notificado dolor en el sitio de la inyección, especialmente cuando el paciente no ha perdido totalmente la conciencia y particularmente cuando se utiliza el propofol como agente de inducción. En los estudios clínicos, se han notificado casos de dolor en el sitio de la inyección en 16% de los pacientes que se sometieron a inducción de secuencia rápida de la anestesia con propofol y en menos del 0,5% de los pacientes que se sometieron 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 (dosis de hasta 1 mg/kg) mostró que la taquicardia fue identificada como una reacción adversa al medicamento con una frecuencia de 1,4%.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis y bloqueo neuromuscular prolongado, el paciente debe seguir recibiendo asistencia respiratoria y sedación. En esta situación hay dos opciones para la reversión del bloqueo neuromuscular: (1) Se puede utilizar sugammadex para revertir el bloqueo intenso y profundo. La dosis de sugammadex a ser administrada depende del nivel de bloqueo neuromuscular. (2) Un inhibidor de acetilcolinesterasa (por ejemplo, neostigmina, edrofonio, piridostigmina) puede utilizarse cuando se inicie la recuperación espontánea y debe ser administrado en dosis adecuadas. Cuando la administración de un agente inhibidor de acetilcolinesterasa no es suficiente para revertir los efectos neuromusculares de Esmeron, la ventilación debe continuar hasta que se restaure la respiración espontánea. La administración de dosis repetidas de un inhibidor de acetilcolinesterasa, puede ser peligrosa.

En los estudios realizados con animales, la depresión severa de la función cardiovascular, que en última instancia conduce al colapso cardíaco, no se produjo hasta que fue administrada 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)

Relajantes Musculares, agentes de acción periférica. Código ATC: M03AC09.

Mecanismo de acción

Esmeron (bromuro de rocuronio) es un agente bloqueador neuromuscular no despolarizante de inicio rápido, acción intermedia, que posee todas las acciones farmacológicas características de esta clase de fármacos (curariforme). Actúa compitiendo por los receptores colinérgicos nicotínicos en la placa motora terminal. Esta acción es antagonizada por los inhibidores de la acetilcolinesterasa como neostigmina, edrofonio, piridostigmina.

Efectos farmacodinámicos

La ED90 (dosis necesaria para producir una depresión del 90% de la respuesta del estímulo del pulgar a la estimulación del nervio cubital) durante la anestesia administrada por vía intravenosa es aproximadamente 0,3 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio. La ED95 en los lactantes es menor que en los adultos y los 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 de la respuesta al estímulo único de control) con 0,6 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio oscila entre 30 y 40 minutos. La duración total (tiempo hasta la recuperación espontánea al 90% de la altura de la respuesta al estímulo único de control) es 50 minutos. La media del tiempo de la recuperación espontánea de la respuesta al estímulo entre 25 y 75% (índice de recuperación) después de la administración de una dosis en forma de bolo de 0,6 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio, es 14 minutos. Con dosis más bajas entre 0,3 y 0,45 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio (1 - 1½ x ED90), el tiempo de inicio 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.

Intubación durante la anestesia de rutina

Dentro del período de 60 segundos después de la administración intravenosa de una dosis de 0,6 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio (2 x ED90 bajo anestesia intravenosa), condiciones adecuadas para la intubación se pueden lograr en casi todos los pacientes, de los cuales en un 80% las condiciones para la intubación fueron clasificadas como excelentes. La parálisis muscular general adecuada para cualquier tipo de procedimiento se establece dentro de un período de 2 minutos. Después de la administración de 0,45 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio, las condiciones aceptables para la intubación se observan a los 90 segundos.

Inducción de secuencia rápida

Durante la inducción de secuencia rápida de la anestesia con propofol o anestesia con fentanilo/tiopental, las condiciones adecuadas para la intubación se observan dentro de un período de 60 segundos en el 93% y 96% de los pacientes, respectivamente, después de la administración de una dosis de $1,0 \text{ mg.kg}^{-1}$ de bromuro de rocuronio. De estos, el 70% se consideró como excelente. La duración clínica con esta dosis es de aproximadamente 1 hora, momento en el cual se puede revertir de forma segura el bloqueo neuromuscular. Después de la administración de una dosis de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ de bromuro de rocuronio, las condiciones adecuadas para la intubación se observan dentro de un período de 60 segundos en el 81% y 75% de los pacientes durante una técnica de inducción de secuencia rápida con propofol o fentanilo/tiopental, respectivamente.

Pacientes pediátricos

La media correspondiente al tiempo de inicio en lactantes y niños para la intubación con una dosis de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ es levemente más corta que en los pacientes adultos. En una comparación realizada entre los grupos pediátricos por edad se observó que la media correspondiente al tiempo de inicio en los recién nacidos a término y adolescentes (1,0 min) es levemente más largo que en los lactantes, lactantes y niños (0,4; 0,6 y 0,8 min, respectivamente). La duración de la relajación y el tiempo de recuperación tienden a ser más cortos en los niños en comparación con los lactantes y adultos. Se observó en la comparación entre los grupos pediátricos por edad que la media correspondiente al tiempo de reaparición de T_3 se prolongó en los recién nacidos a término y lactantes (56,7 y 60,7 min, respectivamente) en comparación con los lactantes, niños y adolescentes (37,6 y 42,9 min, respectivamente).

Pacientes de edad avanzada y pacientes con enfermedad hepática y/o de las vías biliares y/o insuficiencia renal

La duración de la acción de la dosis de mantenimiento de $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$ de bromuro de rocuronio podría ser algo más prolongada bajo la anestesia con enflurano e isoflurano en los pacientes de edad avanzada y en aquellos pacientes con enfermedad hepática y/o enfermedad renal (aproximadamente 20 minutos) que en los pacientes sin deterioro de las funciones de los órganos excretores bajo anestesia intravenosa (aproximadamente 13 minutos) (ver la Sección 4.2). No se ha observado ninguna acumulación del efecto (aumento progresivo de la duración de la acción) con dosis de mantenimiento administradas de forma repetitiva en el nivel recomendado.

Unidad de Cuidados Intensivos

Después de la infusión continua en la Unidad de Cuidados Intensivos, el tiempo para la recuperación tras la estimulación en tren de cuatro con relación a 0,7 depende del nivel del bloqueo al final de la infusión. Después de una infusión continua durante 20 horas o más, la mediana (intervalo) del tiempo entre el retorno de T_2 a la estimulación en tren de cuatro y la recuperación tras la estimulación en tren de cuatro a 0,7 es de aproximadamente 1,5 (1 - 5) horas en aquellos pacientes sin insuficiencia multiorgánica y 4 (1 - 25) horas en los pacientes con insuficiencia multiorgánica.

Cirugía cardiovascular

En el caso de los pacientes con una cirugía cardiovascular planificada, los cambios cardiovasculares más frecuentes durante el inicio del bloqueo máximo después de la administración de una dosis entre $0,6$ y $0,9 \text{ mg.kg}^{-1}$ de Esmeron, son un aumento leve y clínicamente insignificante en la frecuencia cardíaca hasta un 9%, y un aumento de la presión arterial hasta un 16% con relación a los valores basales.

Reversión de la relajación muscular

La acción de rocuronio puede ser antagonizada por sugammadex o por los inhibidores de la acetilcolinesterasa (neostigmina, piridostigmina o edrofonio). Puede administrarse sugammadex para la reversión de rutina (de 1 a 2 contaje post tetánico de la reaparición de T_2) o la reversión inmediata (3 minutos después de la administración del bromuro de rocuronio). Los Inhibidores de la acetilcolinesterasa pueden administrarse al momento de la reaparición de T_2 o en los primeros signos de recuperación clínica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración por vía intravenosa de una dosis única en forma de bolo del bromuro de rocuronio, el curso del tiempo correspondiente a la concentración plasmática se ejecuta en tres fases exponenciales. En el caso de los pacientes adultos sanos, la media (CI del 95%) relativa a la semivida de eliminación es 73 (66 – 80) minutos, el volumen (aparente) de distribución en condiciones de estado estable es 203 (193 – 214) ml.kg^{-1} y la depuración plasmática es 3,7 (entre 3,5 y 3,9) $\text{ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.

El rocuronio se excreta en la orina y la bilis. La excreción en la orina es de aproximadamente 40% dentro de un período entre 12 y 24 horas. Después de la inyección de una dosis marcada radioactivamente de bromuro de rocuronio, la excreción de la muestra marcada radioactivamente es aproximadamente 47% en la orina y un 43% en las heces después de 9 días. Aproximadamente el 50% se recupera como el fármaco original.

Pacientes pediátricos

La farmacocinética del bromuro de rocuronio en los pacientes pediátricos (n=146) con edades que oscilan entre 0 a 17 años, se evaluó mediante un análisis poblacional de las bases de datos farmacocinéticos combinados de dos estudios clínicos que utilizaron sevoflurano (inducción) y isoflurano/óxido nitroso (mantenimiento) como anestesia. Todos los parámetros farmacocinéticos resultaron ser proporcionalmente lineales al peso corporal ilustrado a través de una depuración similar ($\text{l.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$). El volumen de distribución (l.kg^{-1}) y la semivida de eliminación (h) disminuyen con los años. Los parámetros farmacocinéticos de los pacientes pediátricos dentro de cada grupo, se resumen a continuación:

Parámetros farmacocinéticos del bromuro de rocuronio en pacientes pediátricos

Parámetro Farmacocinético	Lactantes (28 días a 2 meses)	Lactantes (3 a 23 meses)	Niños (2 y 11 años)	Adolescentes (11 a 17 años)
Depuración ($\text{l.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$)	0,293	0,293	0,293	0,293
Volumen de distribución en estado estable (l.kg^{-1})	0,295	0,232	0,177	0,174
Tiempo de la semivida de eliminación (h)	0,9	0,8	0,7	0,7

Pacientes geriátricos y pacientes con enfermedad hepática y/o de las vías biliares y/o insuficiencia renal

En los estudios clínicos controlados, la depuración plasmática en los pacientes de edad avanzada y en pacientes con disfunción renal se redujo, sin embargo, en la mayoría de los estudios no se alcanzó el nivel de significación estadística. En aquellos

pacientes con enfermedad hepática, la media correspondiente a la semivida de eliminación se prolongó durante 30 minutos, y la media de la depuración plasmática se redujo por $1 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.

Unidad de Cuidados Intensivos

Cuando se administra como una infusión continua para facilitar la ventilación mecánica durante un período de 20 horas o más, se observa un aumento en la media de la semivida de eliminación y la media del volumen (aparente) de la distribución en estado estable. Se observa una gran variabilidad entre los pacientes en los estudios clínicos controlados, relacionada con la naturaleza y el grado de insuficiencia multiorgánica y las características individuales de los pacientes. En el caso de los pacientes con insuficiencia multiorgánica, se observó una media (\pm desviación estándar [SD, por sus siglas en inglés]) de la semivida de eliminación de $21,3 (\pm 3,4)$ (horas, un volumen (aparente) de distribución en estado estable de $1,5 (\pm 0,8) \text{ l.kg}^{-1}$ y una depuración plasmática de $2,1 (\pm 0,8) \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.

5.3 Datos preclínicos relativos a la seguridad

Se observaron efectos en los estudios no clínicos solo en aquellas exposiciones que se consideraron que excedían suficientemente la exposición máxima en los seres humanos lo cual indica poca relevancia para el uso clínico.

No hay ningún modelo animal adecuado para imitar la general y extremadamente compleja situación clínica del paciente en la UCI. Por lo tanto, la seguridad de Esmeron cuando se 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 de sodio (para ajustar el pH)
- Cloruro de sodio
- Ácido acético (para ajustar el pH)
- Agua

No se ha agregado ningún conservante.

6.2 Incompatibilidades

La compatibilidad física ha sido documentada para Esmeron cuando se añade a las soluciones que contienen los siguientes fármacos: anfotericina, amoxicilina, azatioprina, cefazolina, cloxacilina, dexametasona, diazepam, enoximona, eritromicina, famotidina, furosemida, succinato sódico de hidrocortisona, insulina, metohexital, metilprednisolona, succinato sódico de prednisolona, tiopental, trimetoprima y vancomicina. Esmeron es también incompatible con Intralipid.

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

Si Esmeron es administrado por la misma vía de infusión que se utiliza también para otros fármacos, es importante que esta vía de infusión sea lavada adecuadamente (por ejemplo, con NaCl al 0,9%) entre la administración de Esmeron y aquellos fármacos que se observado que son incompatibles 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 y cuando se almacene bajo las condiciones prescritas (ver Precauciones especiales para su almacenamiento). La fecha indicada en la caja de cartón y en la etiqueta del vial, es la fecha de caducidad; esta es la fecha hasta la cual puede utilizarse Esmeron. Puesto que Esmeron no contiene conservantes, la solución debe utilizarse inmediatamente después de abrir el vial.

Después de la dilución con los líquidos de infusión (ver la Sección 6.6), se ha demostrado la estabilidad química y física durante su uso por un periodo de 72 horas a 30°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento durante su uso, antes de la administración, son responsabilidad del usuario/administrador, y normalmente no deben exceder un período de 24 horas almacenado entre 2 y 8°C, a menos que la dilución se haya llevado a cabo bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales para su almacenamiento

Almacenar en el refrigerador a una temperatura entre 2 y 8°C. El producto puede ser almacenado fuera del refrigerador a una temperatura de hasta 30°C durante un máximo de 12 semanas. El período de almacenamiento no puede exceder el período de validez.

6.5 Presentaciones – Naturaleza y contenido del envase

Esmeron 50 mg = 5 mL

Empaque de 10 viales; cada vial contiene 50 mg de bromuro de rocuronio.

El tapón de goma del vial no contiene látex. En la correspondencia, por favor citar el número del empaque.

6.6 Precauciones especiales para su desecho y otros tipos de manipulación del producto

Se han realizado estudios de compatibilidad con los siguientes líquidos de 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 soluciones inyectables, Ringer Lactato y Haemaccel. La administración debe comenzar inmediatamente después del proceso de mezcla, y debe completarse dentro de un período de 24 horas. Las soluciones no utilizadas deben ser desechadas.

7. Información Local

Esmeron 10mg/mL Solución Inyectable E.F. 29.027/11

