Información para Prescribir Amplia

I. Denominación distintiva

ESMERON®

II. Denominación genérica

Bromuro de Rocuronio.

III. Forma Farmacéutica y Formulación

Solución

Cada mL contiene 10 mg de bromuro de rocuronio

Cada frasco ampula contiene:

Bromuro de rocuronio	25 mg	50 mg
Vehículo cbp	2.5 mL	5 mL

IV. Indicaciones Terapéuticas

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

Para la población pediátrica: ESMERON está indicado como complemento 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 a término hasta adolescentes.

V. Farmacocinética y Farmacodinamia

Propiedades farmacocinéticas

Luego de la administración intravenosa de una sola dosis en bolo de bromuro de rocuronio, el curso temporal de la concentración plasmática tiene tres fases exponenciales. En adultos sanos, la vida media de eliminación promedio (IC del 95%) es de 73 (66-80) minutos, el volumen (aparente) de distribución en condiciones de estado estable 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 bilis. La excreción en la orina es aproximadamente el 40% dentro de 12 a 24 horas. Después de la inyección de una dosis radiomarcada de bromuro de rocuronio, la excreción del radiomarcador es en promedio de 47% en la orina y 43% en las heces después de 9 días. Aproximadamente el 50% se recupera como el compuesto original.

Pacientes Pediátricos

Fue evaluada la farmacocinética del bromuro de rocuronio en pacientes pediátricos (n = 146) con edades que van de 0 a 17 años mediante un análisis del conjunto de datos farmacocinéticos de la población agrupada de

Información para Prescribir Amplia

dos ensayos clínicos de anestesia usando sevoflurano (inducción) e isoflurano / óxido nitroso (mantenimiento). Se encontró que todos los parámetros farmacocinéticos son linealmente proporcionales al peso corporal ilustrado por una depuración similar ($\text{l}\cdot\text{hr}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). El volumen de distribución ($\text{l}\cdot\text{kg}^{-1}$) y la vida media de eliminación (hr) disminuye con la edad (años). Los parámetros farmacocinéticos (FC) típicos de pediatría dentro de cada grupo de edad se resumen a continuación:

Parámetros de FC del bromuro de rocuronio en pacientes pediátricos típicos					
Parámetro PC	Recién Nacidos de término (0-27 días)	Lactante (28 días a 2 meses)	Lactante (3-23 meses)	Niños (2-11 años)	Adolescentes (11-17 años)
Depuración ($\text{l}\cdot\text{hr}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	0.293	0.293	0.293	0.293	0.293
Volumen de Distribución en Estado Estable ($\text{l}\cdot\text{kg}^{-1}$)	0.424	0.295	0.232	0.177	0.174
Vida Media de Eliminación (hr)	1.1	0.9	0.8	0.7	0.7

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

En estudios controlados, la depuración plasmática en pacientes geriátricos y en pacientes con disfunción renal fue reducida; sin embargo, en la mayoría de los estudios no alcanzó el nivel de significancia clínica. En pacientes con enfermedad hepática, la vida media de eliminación promedio se prolonga 30 minutos y la depuración plasmática media disminuye $1 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (Ver la sección XIII. Dosis y Vía de Administración).

Unidad De Cuidados Intensivos

Cuando se administra como una infusión continua para facilitar la ventilación mecánica durante 20 horas o más, la vida media de eliminación y la media (aparente) del volumen de distribución en estado estable se incrementan. Una gran variabilidad entre pacientes se encuentra en estudios clínicos controlados, en relación con la naturaleza y el alcance de la insuficiencia orgánica (múltiple) y las características de cada paciente. En los pacientes con falla orgánica múltiple una media ($\pm$ DE) de vida media de eliminación de $21,5 (\pm 3,3)$ horas, un (aparente) volumen de distribución en estado estable de $1,5 (\pm 0,8) \text{ l}\cdot\text{kg}^{-1}$ y se encontró una depuración plasmática de $2,1 (\pm 0,8) \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}$.

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico (código ATC)

Relajante musculares, 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 fármacos (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.

Información para Prescribir Amplia

Efectos farmacodinámicos

La DE90 (dosis requerida para producir una depresión del 90% en la respuesta al estímulo único 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 DE95 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 de la respuesta al estímulo único de control) 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 de la respuesta al estímulo único de control) es de 50 minutos. La media del tiempo de la recuperación espontánea de la respuesta al estímulo único 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 DE90), 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.

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 DE90 bajo anestesia intravenosa), se pueden lograr condiciones adecuadas para la intubación en casi todos los pacientes, de los cuales en el 80% las condiciones para la intubación son consideradas excelentes. La parálisis muscular general adecuada para cualquier tipo de procedimiento se establece dentro de los 2 minutos. Después de la administración de 0,45 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio, se observan condiciones aceptables para la intubación después de 90 segundos.

Inducción de secuencia rápida

Durante la inducción de secuencia rápida de la anestesia con propofol o anestesia con fentanil/tiopental, las condiciones adecuadas para la intubación se logran dentro de los 60 segundos en el 93% y el 96% de los pacientes, respectivamente, luego de una dosis de 1,0 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio. De éstas, se considera que el 70% es excelente. 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. Luego de una dosis de 0,6 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio, se logran condiciones adecuadas para la intubación 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 fentanil/tiopental, respectivamente.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

El tiempo de comienzo medio en lactantes y niños con una dosis para 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 medio de inicio en recién nacidos a término y adolescentes (1,0 min) es ligeramente más largo que en lactantes así como en 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 (de 28 días a 2 meses) y adultos. La comparación dentro de los grupos de edad pediátrica demostró que el tiempo medio de reaparición de T₃ fue prolongada en lactantes y recién nacidos a término (56,7 y 60,7 min, respectivamente)

Información para Prescribir Amplia

en comparación con los lactantes (de 3-23 meses), los niños y adolescentes (45,4, 37,6 y 42,9 min, respectivamente).

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

La duración de la acción de dosis de mantenimiento de $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$ de bromuro de rocuronio podría ser algo más prolongada 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 de los órganos excretores bajo anestesia intravenosa (aproximadamente 13 minutos). No se ha observado acumulación del efecto (aumento progresivo de la duración de la acción) con dosis de mantenimiento administradas reiteradamente en el nivel recomendado (Ver la sección XIII. Dosis y Vía de Administración).

Unidad de cuidados intensivos

Luego de la infusión continua en la Unidad de Cuidados Intensivos, el tiempo hasta la recuperación de la relación de 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 T_2 a la estimulación del tren de cuatro y la recuperación de la relación de tren de cuatro a 0,7 es de alrededor de 1,5 (1-5) horas en pacientes sin falla orgánica múltiple y de 4 (1-25) horas en pacientes con falla orgánica múltiple.

Cirugía cardiovascular

En pacientes programados para cirugía cardiovascular, los cambios cardiovasculares más comunes durante el comienzo del bloqueo máximo luego de $0,6-0,9 \text{ mg.kg}^{-1}$ de ESMERON son un aumento ligero y clínicamente no significativo en la frecuencia cardíaca de hasta el 9% y un aumento de la presión arterial media de hasta el 16% respecto de los valores de control.

Reversión de la relajación muscular

La acción del rocuronio puede ser antagonizada ya sea por sugammadex o por inhibidores de la acetilcolinesterasa (neostigmina, piridostigmina o edrofonio). Sugammadex puede administrarse para la reversión de rutina (en 1-2 conteos postetánicos a reaparición de T_2) o reversión inmediata (3 minutos después de la administración de bromuro de rocuronio). Los inhibidores de la acetilcolinesterasa se pueden administrar a la reaparición de T_2 o ante los primeros signos de recuperación clínica.

VI. Contraindicaciones

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

VII. Precauciones Generales

Administración Adecuada y Monitoreo

Debido a que ESMERON causa parálisis de los músculos respiratorios, en pacientes tratados con este medicamento es obligatorio el soporte ventilatorio hasta que se restaure la respiración espontánea adecuada. Al igual que con todos los agentes bloqueadores neuromusculares, es importante prevenir dificultades durante la intubación, en particular cuando se utiliza como parte de una técnica de inducción de

Información para Prescribir Amplia

secuencia rápida. En caso de dificultades en la intubación que resulte en 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 curarización residual con ESMERON. Con el fin de prevenir las complicaciones causadas por la curarización residual, se recomienda realizar la extubación sólo después de que el paciente se haya recuperado del bloqueo neuromuscular de manera suficiente. Los pacientes geriátricos (65 años o más) pueden estar en mayor riesgo de bloqueo neuromuscular residual. También se deberán considerar otros factores que podrían causar curarización residual después de la extubación en la fase postoperatoria (como por ejemplo interacciones farmacológicas o la condición del paciente). Si no se utiliza como parte de la práctica clínica estándar, se deberá considerar el uso de sugammadex u otro agente de reversión, especialmente en aquellos casos en los cuales la curarización residual es más probable.

Anafilaxia

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

Uso a Largo Plazo en Unidad de Cuidados Intensivos

Por lo general, luego del 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 deberán recibir analgesia y sedación adecuadas. Asimismo, los agentes bloqueadores neuromusculares deberán ser titulados hasta el efecto en cada paciente por médicos experimentados que estén familiarizados con sus acciones, o bajo la supervisión de los mismos, y con técnicas de monitoreo neuromuscular apropiadas.

Con frecuencia se ha informado 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 deberá ser lo más limitado posible.

Uso con suxametonio

Si se utiliza suxametonio para la intubación, la administración de ESMERON se deberá 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 causa parálisis, lo que puede llevar a un paro respiratorio y muerte. Este riesgo es más probable que ocurra en pacientes para los que no está indicado este producto. Asegure la

Información para Prescribir Amplia

selección adecuada del producto prescrito y evite la confusión con otras soluciones inyectables que puedan estar presentes en la unidad de cuidados intensivos u otras unidades clínicas. Si algún otro profesional de la salud está administrando ESMERON, asegúrese que la dosis indicada para el paciente sea claramente etiquetada y comunicada.

Las siguientes condiciones pueden influir sobre la farmacocinética y/o la 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, deberá ser utilizado con cuidado en pacientes con enfermedades hepáticas y/o de las vías biliares y/o con insuficiencia renal clínicamente significativas. 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

Las condiciones asociadas con tiempo de circulación prolongado, como la enfermedad cardiovascular, la edad avanzada, los estados edematosos que causan aumento en el volumen de distribución, pueden contribuir a un comienzo de acción más lento. La duración de la acción también puede prolongarse debido a una reducción de la depuración plasmática.

Enfermedad neuromuscular

Al igual que otros agentes bloqueadores neuromusculares, ESMERON deberá ser utilizado con sumo cuidado en pacientes con enfermedad neuromuscular o luego de poliomiелitis, debido a que la respuesta a los agentes bloqueadores neuromusculares puede estar considerablemente alterada en estos casos. La magnitud y la dirección de esta alteración pueden variar ampliamente. En pacientes con miastenia gravis o síndrome miasténico (Eaton Lambert), las dosis bajas de ESMERON pueden tener efectos profundos y ESMERON deberá ser titulado según la respuesta.

Hipotermia

Durante cirugía en condiciones de hipotermia, el efecto del bloqueo neuromuscular de ESMERON aumenta y la duración es prolongada.

Obesidad

Al igual que otros agentes bloqueadores neuromusculares, ESMERON puede presentar una duración de acción mayor y una recuperación espontánea prolongada en pacientes obesos, si las dosis administradas se calculan con base en el peso corporal real.

Quemaduras

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

Condiciones que pueden aumentar los efectos de ESMERON

Información para Prescribir Amplia

Hipocalcemia (por ej., después de vómitos severos, diarrea y tratamiento con diuréticos), hipermagnesemia, hipocalcemia (luego de transfusiones masivas), hipoproteinemia, deshidratación, acidosis, hipercapnia, caquexia. Por lo tanto, las alteraciones electrolíticas severas, la alteración del pH sanguíneo o la deshidratación deberán ser corregidas cuando sea posible

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

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

VIII. Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia

Embarazo

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 deberá tener cuidado al prescribir 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 un anestésico en dosis suficiente o luego de facilitar la intubación con succinilcolina. Se ha demostrado que ESMERON, administrado en dosis de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$, es seguro en pacientes en trabajo de parto 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 sólo existe limitada transferencia placentaria del bromuro de rocuronio, la cual no produjo ningún efecto adverso clínico en el neonato.

Nota 1: se han investigado dosis de $1,0 \text{ mg.kg}^{-1}$ durante la inducción de secuencia rápida de la anestesia, pero no en pacientes sometidas a cesárea. Por lo tanto, sólo se recomienda una dosis de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ 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 sulfato de magnesio por toxemia del embarazo debido a que las sales de magnesio intensifican el bloqueo neuromuscular. Por lo tanto, la dosis de ESMERON deberá ser reducida y titulada según la respuesta al estímulo único en estas pacientes.

Lactancia

Se desconoce si ESMERON se excreta en la leche materna humana. Los estudios realizados en animales han demostrado niveles insignificantes de ESMERON en la leche materna. 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. ESMERON sólo deberá ser administrado a mujeres en período de lactancia cuando el médico tratante determine que los beneficios sobrepasan los riesgos.

IX. Reacciones Secundarias y Adversas

Información para Prescribir Amplia

Las reacciones adversas al fármaco 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 serias al fármaco reportadas con mayor frecuencia durante la vigilancia post-comercialización son 'reacciones anafilácticas y anafilactoides' y síntomas asociados. Ver también las explicaciones en la tabla que aparece a continuación.

Clasif. 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 Choque anafiláctico Choque anafilactoide
Trastornos del sistema nervioso		Parálisis flácida
Trastornos cardíacos	Taquicardia	
Trastornos vasculares	Hipotensión	Colapso y Choque circulatorio Enrojecimiento
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Edema angioneurótico Urticaria Erupción Erupción eritematosa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Debilidad muscular ³ Miopatía esteroidea ³
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Ineficacia del fármaco Disminución del efecto farmacológico/ de la respuesta terapéutica Aumento del efecto del fármaco/ de la 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	Complicaciones respiratorias de la anestesia
	Demora en la recuperación de la anestesia	

Información para Prescribir Amplia

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

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

³ después del uso a largo plazo en la UCI

Anafilaxia

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

Debido a que se sabe que los agentes bloqueadores neuromusculares pueden inducir liberación de histamina tanto a nivel local en el sitio de inyección como a nivel sistémico, siempre se deberá tener en cuenta la posible aparición de prurito y reacciones eritematosas en el sitio de inyección y/o reacciones histaminoides (anafilactoides) generalizadas (ver también Reacciones Anafilácticas) cuando se administran estos medicamentos.

En los estudios clínicos sólo se observó un ligero aumento en los niveles plasmáticos de histamina después de la administración en bolo rápida 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 de la droga más allá del tiempo necesario. Esto puede variar desde debilidad musculoesquelética hasta parálisis musculoesquelética profunda y prolongada, la cual causa insuficiencia respiratoria o apnea.

Miopatía

Se ha informado miopatía después del uso de varios agentes bloqueadores neuromusculares en la UCI combinados con corticoesteroides (Ver la sección VII. Precauciones Generales).

Reacciones locales en el sitio de inyección

Durante la inducción de secuencia rápida de la anestesia se ha informado dolor en el sitio de inyección, especialmente cuando el paciente aún no ha perdido totalmente 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 sometidos a inducción de secuencia rápida de la anestesia con propofol y en menos del 0,5% de los pacientes sometidos a inducción de secuencia rápida de la anestesia con fentanil y tiopental.

Pacientes Pediátricos

Un meta-análisis de 11 estudios clínicos en pacientes pediátricos (n = 704) con bromuro de rocuronio (hasta 1 mg / kg) mostró que la taquicardia fue identificada como reacción adversa a medicamentos con una frecuencia de 1,4%.

Información para Prescribir Amplia

X. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género

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

Efecto de otros fármacos sobre ESMERON

Aumento del efecto

- * Los anestésicos volátiles halogenados potencian el bloqueo neuromuscular de ESMERON. El efecto sólo se observa con las dosis de mantenimiento. También se podría inhibir la reversión del bloqueo con inhibidores de la acetilcolinesterasa.
- * Después de la intubación con suxametonio.
- * El uso concomitante a largo plazo de corticoesteroides y ESMERON en la UCI puede causar prolongación del bloqueo neuromuscular o miopatía.

Otros medicamentos

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

Se ha informado recurarización después de la administración postoperatoria de antibióticos aminoglucósidos, lincosamida, polipéptidos y acilamino-penicilina, quinidina y sales de magnesio.

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 causar un comienzo de acción más rápido de la lidocaína.

Pacientes Pediátricos

Información para Prescribir Amplia

No se han realizado estudios formales de interacción. Las interacciones anteriormente mencionadas en adultos y sus advertencias especiales y precauciones de uso también deben tenerse en cuenta para los pacientes pediátricos.

XI. Alteraciones en los resultados de Pruebas de Laboratorio

El bromuro de rocuronio no está asociado con alteraciones clínicamente significativas en las pruebas de laboratorio.

XII. Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad

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

No existe un modelo apropiado en animales para imitar la situación clínica 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.

XIII. Dosis y Vía de Administración

Vía de administración: intravenosa

Al igual que otros agentes bloqueadores neuromusculares, ESMERON sólo deberá ser administrado por médicos experimentados familiarizados con la acción y el uso de estos fármacos, o bajo la supervisión de los mismos.

Al igual que con otros agentes bloqueadores neuromusculares, la dosis de ESMERON deberá ser individualizada para cada paciente. Al determinar la dosis se deberá tener en cuenta la técnica anestésica utilizada y la duración esperada de la cirugía, el método de sedación y la duración esperada de la ventilación mecánica, la posible interacción con otros fármacos administrados en forma concomitante, y la condición del paciente.

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

Los anestésicos inhalados potencian los efectos de bloqueo neuromuscular de ESMERON. Sin embargo, esta potenciación se vuelve clínicamente relevante durante la anestesia, cuando los agentes volátiles alcanzan las concentraciones tisulares requeridas para esta interacción. En consecuencia, los ajustes con ESMERON se deberán hacer administrando dosis de mantenimiento más bajas a intervalos menos frecuentes, o utilizando tasas de infusión más bajas de ESMERON durante los procedimientos prolongados (más de 1 hora) en condiciones de anestesia inhalada.

Riesgo de Errores de Medicación: La administración accidental de agentes bloqueadores neuromusculares puede resultar en eventos adversos serios, incluyendo desenlaces fatales. Conserve ESMERON con la tapa y

Información para Prescribir Amplia

el casquillo del vial intactos y de modo que minimice la posibilidad de seleccionar el medicamento incorrecto (ver VII. Precauciones Generales)

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

Procedimientos quirúrgicos

Intubación traqueal

La dosis estándar para intubación durante la anestesia de rutina es de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ de bromuro de rocuronio, después de lo cual se establecen condiciones de intubación adecuadas dentro de los 60 segundos en casi todos 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 condiciones de intubación adecuadas dentro de los 60 segundos en casi todos 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 de bromuro de rocuronio.

Para el uso del bromuro de rocuronio durante la inducción de secuencia rápida de la anestesia en pacientes sometidas a cesárea, ver sección VIII. Embarazo y Lactancia.

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 observado 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.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada es de $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$ de bromuro de rocuronio; en el caso de anestesia inhalada prolongada, se deberá disminuir la dosis a $0,075\text{-}0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ de bromuro de rocuronio. Las dosis de mantenimiento deberán ser administradas preferentemente cuando la altura de la respuesta al estímulo único se haya recuperado al 25 % de la altura de la respuesta al estímulo único de control, o ante la presencia de 2 a 3 respuestas a la estimulación del tren de cuatro.

Infusión continua

Si el bromuro de rocuronio se administra como 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 mediante infusión. La tasa de infusión deberá ajustarse para mantener la respuesta al estímulo único en el 10% de la respuesta al estímulo único de control o para mantener 1 a 2 respuestas a la estimulación del tren de cuatro. En adultos bajo anestesia intravenosa, la tasa de infusión requerida para mantener el bloqueo neuromuscular en este nivel oscila de $0,3$ a $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ y bajo anestesia inhalada, la tasa de infusión varía de $0,3$ a $0,4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$. Se recomienda un monitoreo continuo del bloqueo

Información para Prescribir Amplia

neuromuscular debido a que los requisitos de tasa de infusión varían de un paciente a otro y según la técnica anestésica utilizada.

Pacientes pediátricos

Para neonatos a término (0-28 días) lactantes (28 días-23 meses), niños (2-11 años) y adolescentes (12-18 años), la dosis recomendada para 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 tasas de infusión son idénticas a las utilizadas en adultos, excepto en los niños, que podrían requerir tasas de infusión más altas. En niños se recomiendan las mismas tasas de infusión iniciales que en adultos, las cuales deberán ser ajustadas para mantener la respuesta al estímulo único al 10% de la altura del estímulo único de control o para mantener 1 ó 2 respuestas a la estimulación del 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 biliar y/o insuficiencia renal

La dosis estándar para intubación en pacientes geriátricos y pacientes con enfermedad hepática y/o biliar y/o insuficiencia renal durante la anestesia de rutina es de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ de bromuro de rocuronio. Se deberá considerar una dosis de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ para la inducción de secuencia rápida de la anestesia en pacientes en los cuales se prevé una acción prolongada. Independiente de la técnica anestésica utilizada, la dosis de mantenimiento recomendada para estos pacientes es de $0,075\text{-}0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ de bromuro de rocuronio, y la tasa de infusión recomendada es de $0,3\text{-}0,4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ (ver también Infusión continua).

Pacientes con sobrepeso y obesos

Cuando se utiliza en pacientes con sobrepeso u obesos (definidos como pacientes con un peso corporal que excede en un 30% o más el peso corporal ideal) las dosis deberán ser reducidas teniendo en cuenta el peso corporal ideal.

Procedimientos en cuidados intensivos

Intubación traqueal

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

Dosis de mantenimiento

Se recomienda utilizar una dosis de carga inicial de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ de bromuro de rocuronio, seguida de una infusión continua en cuanto la altura de la respuesta al estímulo único se recupere al 10% o ante la reaparición de 1 a 2 estímulos únicos a la estimulación del tren de cuatro. La dosis siempre deberá ser titulada de acuerdo con el efecto en el paciente individual. La tasa de infusión inicial recomendada para el mantenimiento de un bloqueo neuromuscular del 80 - 90% (1 a 2 estímulos a la estimulación del tren de cuatro) en pacientes adultos es de $0,3 - 0,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ durante la primera hora de administración, que será

Información para Prescribir Amplia

necesario disminuir durante las 6 – 12 horas siguientes, de acuerdo con la respuesta individual. A partir de allí, los requisitos de dosis individuales se mantienen relativamente constantes.

En estudios clínicos controlados se ha hallado una amplia variabilidad interpaciente en las tasas de infusión por hora, con tasas de infusión medias por hora que variaron de 0,2 – 0,5 mg.kg⁻¹.h⁻¹ según la naturaleza y el grado de falla(s) orgánica(s), de la medicación concomitante y de las características del paciente individual. Para brindar 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.

Instrucciones de manejo del producto

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 se ha demostrado que ESMERON es compatible con: NaCl al 0,9%, dextrosa al 5%, dextrosa al 5% en solución salina, agua estéril para inyección, Ringer Lactato y Haemaccel. La administración deberá comenzar inmediatamente después de haber hecho la mezcla y deberá completarse dentro de las 24 horas. Las soluciones no utilizadas deberán ser desechadas.

Administración

ESMERON se administra por vía intravenosa ya sea como inyección en bolo o como infusión continua.

Incompatibilidades:

Se ha documentado incompatibilidad física para ESMERON cuando se agrega a soluciones que contienen los siguientes fármacos: amfotericina, 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 también es incompatible con Intralipid.

ESMERON no debe ser mezclado con otros productos medicinales, excepto los arriba mencionados en *Instrucciones de manejo del producto*.

Si ESMERON se administra en la misma vía de infusión que se usa para otros fármacos, es importante que esta vía de infusión sea lavada adecuadamente (por ej., con NaCl al 0,9 %) entre la administración de ESMERON y la de fármacos para los cuales se ha demostrado incompatibilidad con ESMERON o no se ha establecido la compatibilidad con ESMERON.

XIV. Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental

En el caso de sobredosis y bloqueo neuromuscular prolongado, el paciente deberá continuar recibiendo soporte ventilatorio y sedación. En estas situaciones hay dos opciones para la reversión del bloqueo neuromuscular: (1) Sugammadex puede ser usado para revertir el bloqueo intenso y profundo. La dosis de sugammadex debe ser administrada dependiendo del nivel del bloqueo neuromuscular. (2) Un inhibidor de acetilcolinesterasa (p.ej. neostigmina, edrofonio, piridostigmina) puede ser utilizado una vez que inicia la recuperación espontánea y deben ser administrados en las dosis adecuadas. Cuando falla la administración

Información para Prescribir Amplia

de un agente inhibidor de la acetilcolinesterasa en la reversión de los efectos de ESMERON, se debe continuar la ventilación hasta que se restaure la ventilación espontánea. Puede ser peligroso repetir la dosificación de un inhibidor de acetilcolinesterasa.

En estudios realizados en animales, no se observó depresión severa de la función cardiovascular que finalmente produjera un colapso cardíaco hasta que se administró una dosis acumulativa de 750 x DE90 (135 mg.kg⁻¹ de bromuro de rocuronio).

XV. Presentación

Caja de cartón con 10 frascos ampola etiquetados con 25 mg/ 2.5 mL.

Caja de cartón con 10 o 12 frascos ampola etiquetados con 50 mg/5 mL.

Todas las presentaciones con instructivo anexo.

Nota: No todas las presentaciones pueden estar disponibles en el mercado.

XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento

Consérvese en refrigeración entre 2°C y 8°C. No se congele. ESMERON puede ser almacenado fuera del refrigerador a una temperatura de no más de 30°C durante 12 semanas como máximo. Después de sacarlo del refrigerador por primera vez, comienzan las 12 semanas de vida de anaquel. El tiempo de almacenamiento no debe de sobrepasar la caducidad del producto.

Debido a que ESMERON no contiene conservadores, la solución deberá ser utilizada inmediatamente después de abrir el frasco ampola. Después de la dilución en los líquidos de infusión, se ha demostrado la estabilidad fisicoquímica durante el uso por un período de 72 horas a 30°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto diluido deberá ser utilizado inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y las condiciones de almacenamiento durante el uso son responsabilidad del usuario/administrador antes del uso y normalmente no deben exceder de 24 horas a una temperatura de 2 a 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones de asepsia controladas y validadas.

(Ver la sección XIII. Dosis y vía de administración)

XVII. Leyendas de Protección

PRECAUCIÓN: Agente Paralizante. Puede Causar Paro Respiratorio. Se debe contar con disponibilidad inmediata de equipo adecuado para ventilación mecánica.

Este medicamento deberá ser administrado solamente por un anestesiólogo.

Para su mayor seguridad verifique antes de usar cada frasco ampola que efectivamente éste corresponde al medicamento que se desea administrar.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre si el cierre ha sido violado. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y dpoc.mexico@msd.com

Literatura exclusiva para médicos.

XVIII. Nombre y Domicilio del Laboratorio

Información para Prescribir Amplia

Representante legal en México:

Merck Sharp & Dohme Comercializadora, S. de R.L. de C.V.

Av. San Jerónimo No. 369, Piso 8, Col. La Otra Banda, C.P. 01090, Álvaro Obregón, Ciudad de México, México.

XIX. Número de Registro del Medicamento ante la Secretaría

Reg. No. 235M96 SSA IV

Versión: S-CCDS-MK8085-SOi-072018

RCN: 000017469-MX