

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Esmeron 10 mg/ml solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 10 mg de bromuro de rocuronio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución acuosa, transparente.

pH: 3,8-4,2

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Esmeron está indicado en adultos y pacientes pediátricos (desde recién nacidos a término hasta adolescentes [de 0 hasta 18 años]) como coadyuvante de la anestesia general para facilitar la intubación traqueal durante la inducción rutinaria, y para conseguir la relajación de la musculatura esquelética en cirugía. En adultos, Esmeron está también indicado para facilitar la intubación traqueal durante la inducción de secuencia rápida y como coadyuvante en la unidad de cuidados intensivos (UCI) para facilitar la intubación y la ventilación mecánica.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Al igual que otros fármacos bloqueantes neuromusculares, Esmeron sólo debe ser administrado por o bajo la supervisión de médicos expertos, familiarizados con la acción y el uso de estos medicamentos.

Al igual que con los demás fármacos bloqueantes neuromusculares, las dosis de Esmeron deben individualizarse para cada paciente. Para definir la dosificación deben tenerse en cuenta: método anestésico a utilizar, duración prevista de la intervención quirúrgica, método de sedación a utilizar y duración prevista de la ventilación mecánica, la posible interacción con otros medicamentos administrados concomitantemente, así como el estado del paciente. Se recomienda el empleo de una técnica de monitorización neuromuscular adecuada para evaluar el bloqueo neuromuscular y su recuperación.

Los anestésicos de inhalación potencian los efectos del bloqueo neuromuscular de Esmeron. Sin embargo esta potenciación resulta clínicamente relevante en el transcurso de la anestesia, cuando los fármacos volátiles han alcanzado las concentraciones tisulares requeridas para dicha interacción. En consecuencia deben realizarse los ajustes con Esmeron, administrando dosis de mantenimiento inferiores en intervalos menos frecuentes o utilizando índices de perfusión inferiores de Esmeron durante las intervenciones de larga duración (superiores a 1 hora) bajo anestesia por inhalación (ver sección 4.5).

En pacientes adultos las siguientes recomendaciones de dosificación pueden servir de pauta general para la intubación traqueal y la relajación muscular en intervenciones quirúrgicas de corta a larga duración, así como para su uso en la unidad de cuidados intensivos.

Intervenciones quirúrgicas

Intubación traqueal

La dosis de intubación estándar en anestesia es de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio, la cual proporciona condiciones de intubación adecuadas en casi todos los pacientes en 60 segundos. Se recomienda una dosis de 1,0 mg/kg de bromuro de rocuronio para facilitar las condiciones de intubación traqueal en inducción de secuencia rápida, la cual proporciona condiciones de intubación adecuadas en casi todos los pacientes en 60 segundos. Si se administra una dosis de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio en inducción de secuencia rápida se recomienda intubar al paciente 90 segundos después de la administración de bromuro de rocuronio.

Para el uso de bromuro de rocuronio en inducción de secuencia rápida en pacientes sometidas a cesárea, ver sección 4.6.

Dosis altas

En caso de haber alguna razón para elegir dosis altas en determinados pacientes, se indica que se han utilizado dosis iniciales de hasta 2 mg/kg de bromuro de rocuronio en intervenciones quirúrgicas, sin que se hayan detectado efectos cardiovasculares adversos.

El uso de estas dosis altas de bromuro de rocuronio disminuye el tiempo de inicio de acción y aumenta la duración de acción (ver sección 5.1).

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada de Esmeron es de 0,15 mg/kg de bromuro de rocuronio; en el caso de utilización prolongada de anestésicos volátiles la dosis debe reducirse a 0,075-0,1 mg/kg de bromuro de rocuronio. Las dosis de mantenimiento deben administrarse preferentemente cuando la transmisión neuromuscular alcance el 25% de recuperación, o cuando aparezcan 2 o 3 respuestas a la estimulación en tren de cuatro.

Perfusión continua

Si se administra Esmeron por perfusión continua se recomienda administrar una dosis de carga de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio y cuando el bloqueo neuromuscular comience a recuperarse, iniciar la administración por perfusión. La velocidad de perfusión debe ajustarse para mantener la respuesta de la transmisión neuromuscular al 10% de la altura de la respuesta control o para mantener 1 o 2 respuestas a la estimulación en tren de cuatro. En adultos, el índice de perfusión requerido para mantener el bloqueo neuromuscular a este nivel se sitúa entre 0,3-0,6 mg/kg/h bajo anestesia intravenosa y entre 0,3-0,4 mg/kg/h bajo anestesia inhalatoria. Se recomienda la monitorización continua del bloqueo neuromuscular, dado que las velocidades de perfusión requeridas varían de un paciente a otro y con el método anestésico utilizado.

Población pediátrica

La dosis recomendada para intubación en la anestesia de rutina y la dosis de mantenimiento en recién nacidos a término (0-27 días), lactantes (28 días-23 meses, ambos inclusive), niños (2-11 años, ambos inclusive) y adolescentes (12-17 años, ambos inclusive), es similar a la de los adultos.

Sin embargo, la duración de la acción de la dosis única de intubación será más larga en recién nacidos y lactantes que en niños (ver sección 5.1).

En perfusión continua en pediatría, las velocidades de perfusión son similares a las de los adultos, excepto en los niños (2-11 años). En niños de entre 2 y 11 años, ambos inclusive, podrían ser necesarias velocidades de perfusión más altas.

De este modo, en niños (2-11 años), se recomiendan las mismas velocidades iniciales de perfusión que para los adultos, y luego deben ajustarse para mantener la respuesta de la transmisión neuromuscular al 10% de la altura de la respuesta control o mantener una o dos respuestas a la estimulación en tren de cuatro durante la intervención.

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

Dosificación en geriatría y en pacientes con enfermedades hepáticas y/o del tracto biliar y/o insuficiencia renal

La dosis de intubación estándar en pacientes geriátricos y en pacientes con enfermedades hepáticas y/o del tracto biliar y/o insuficiencia renal durante la anestesia de rutina es de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio. Debe considerarse la utilización de una dosis de 0,6 mg/kg en la técnica de inducción de secuencia rápida de la anestesia en aquellos pacientes donde se prevea una prolongación de la duración de acción.

Independientemente de la técnica anestésica utilizada, la dosis de mantenimiento recomendada para estos pacientes es 0,075-0,1 mg/kg de bromuro de rocuronio y la velocidad de perfusión recomendada es 0,3-0,4 mg/kg/h (ver secciones “Perfusión continua” y 4.4).

Dosificación en pacientes obesos y con sobrepeso

Al utilizar Esmeron en pacientes con sobrepeso u obesos (definidos como pacientes cuyo peso corporal excede un 30% o más en relación a su peso corporal ideal), las dosis deben calcularse en función del peso corporal ideal.

Utilización en cuidados intensivos

Intubación traqueal

Para la intubación traqueal, deben utilizarse las mismas dosis que las descritas para intervenciones quirúrgicas.

Dosis de mantenimiento

Se recomienda la administración de una dosis de carga inicial de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio, seguido de una perfusión continua en el momento en el que el nivel de respuesta de la transmisión neuromuscular alcance el 10% de la altura de la respuesta control o hasta que aparezcan 1 o 2 respuestas a la estimulación en tren de cuatro. Las dosis siempre deberán ajustarse en función del efecto observado en cada paciente. La velocidad de perfusión inicial recomendada para el mantenimiento de un bloqueo neuromuscular del 80-90% (1 o 2 respuestas a la estimulación en tren de cuatro) en pacientes adultos es de 0,3-0,6 mg/kg/h durante la primera hora de administración.

Según la respuesta del paciente, la dosis se reducirá en las 6-12 horas siguientes. Después, la dosis requerida se mantiene relativamente constante.

Se ha observado una gran variabilidad entre pacientes en cuanto a velocidad de perfusión por hora en los estudios clínicos controlados, con un resultado medio que oscila entre 0,2-0,5 mg/kg/h dependiendo de la naturaleza y grado de insuficiencia orgánica, medicación concomitante y características individuales de los pacientes. Para conseguir el control óptimo en cada paciente se recomienda la monitorización de la transmisión neuromuscular. Se ha estudiado su administración hasta un total de 7 días.

Poblaciones especiales

No disponemos de datos sobre la seguridad y eficacia del uso de Esmeron para facilitar las condiciones de ventilación mecánica en cuidados intensivos en pacientes pediátricos ni geriátricos. Por ello, no se recomienda su uso en estos pacientes.

Forma de administración

Esmeron se administra por vía intravenosa, tanto mediante inyección en bolo como mediante perfusión continua (ver también la sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo (rocuronio o al ión bromuro) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se recomienda mezclar Esmeron con fármacos cuya compatibilidad no esté demostrada. Sin embargo, si se comparte la misma vía de administración, deberá tenerse precaución y deberán seguirse algunas recomendaciones (es importante consultar la sección 6.2).

Dado que Esmeron provoca la parálisis de la musculatura respiratoria, la ventilación mecánica es necesaria en pacientes tratados con este fármaco hasta que se restaure la respiración espontánea adecuada. Al igual que ocurre con los demás fármacos bloqueantes neuromusculares, es importante prever las dificultades de la intubación, en particular cuando se utiliza en la inducción de secuencia rápida. En caso de que las dificultades de la intubación requieran la reversión inmediata del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio, debe considerarse la administración de sugammadex.

Al igual que con otros fármacos bloqueantes neuromusculares, se ha observado curarización residual con Esmeron. Para evitar complicaciones debidas a la curarización residual, se recomienda extubar sólo después de que el paciente se haya recuperado suficientemente del bloqueo neuromuscular. Los pacientes geriátricos (65 años o mayores) pueden tener un riesgo mayor de bloqueo neuromuscular residual. Deben considerarse también otros factores que puedan causar curarización residual tras la extubación en la fase postoperatoria (como las interacciones farmacológicas o el estado del paciente). Si no se incluye en el protocolo clínico estándar, debe considerarse el uso de un agente reversor, tal como sugammadex o inhibidores de la acetilcolinesterasa, especialmente en aquellos casos en los que es más probable que ocurra la curarización residual.

Pueden aparecer reacciones anafilácticas tras la administración de fármacos bloqueantes neuromusculares. Deben tomarse siempre las precauciones oportunas para tratar estas reacciones. Particularmente en el caso de anteriores reacciones anafilácticas a bloqueantes musculares, deben tomarse precauciones especiales ya que se ha informado de reacciones alérgicas cruzadas a bloqueantes musculares.

En general se ha observado bloqueo neuromuscular prolongado y/o debilidad muscular tras el uso prolongado de bloqueantes neuromusculares en la Unidad de Cuidados Intensivos. Para prevenir una posible prolongación del bloqueo neuromuscular y/o una sobredosificación es esencial que se monitorice la transmisión neuromuscular. Además, los pacientes deben recibir una analgesia y sedación adecuadas. Asimismo los bloqueantes neuromusculares deben administrarse en dosis cuidadosamente ajustadas a cada paciente por o bajo la supervisión de clínicos expertos familiarizados con sus acciones y con técnicas de monitorización neuromuscular apropiadas.

Se ha observado frecuentemente miopatía tras la administración prolongada de fármacos bloqueantes neuromusculares no despolarizantes en la Unidad de Cuidados Intensivos, en combinación con la terapia con corticosteroides. Por lo tanto, en el caso de pacientes que estén recibiendo fármacos bloqueantes neuromusculares y corticosteroides, debe limitarse el tiempo de uso del fármaco bloqueante neuromuscular tanto como sea posible.

Si se utiliza suxametonio (succinilcolina) para la intubación, debe retrasarse la administración de Esmeron hasta que el paciente se ha recuperado clínicamente del bloqueo neuromuscular inducido por el suxametonio.

Hipertermia maligna:

Dado que bromuro de rocuronio siempre se utiliza con otros medicamentos y debido al riesgo de hipertermia maligna durante la anestesia, incluso en ausencia de factores desencadenantes conocidos, los médicos deben ser conscientes de los primeros síntomas, del diagnóstico de confirmación y del tratamiento de la hipertermia maligna antes del inicio de la anestesia. Los estudios en animales manifiestan que el bromuro de rocuronio no es un factor desencadenante de la hipertermia maligna. Se

han observado casos raros de hipertermia maligna con Esmeron durante la farmacovigilancia; sin embargo, la asociación causal no ha sido probada.

Los siguientes estados pueden influir en la farmacocinética y/o farmacodinamia de Esmeron:
Enfermedades hepáticas y/o del tracto biliar e insuficiencia renal:

Dado que rocuronio se excreta en orina y bilis, Esmeron debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas y/o del tracto biliar y/o insuficiencia renal clínicamente significativa. En estos grupos de pacientes se ha observado una acción prolongada con dosis de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio.

Tiempo de circulación prolongado:

Los estados asociados a un tiempo de circulación prolongado, tales como enfermedad cardiovascular, edad avanzada y estado edematoso, que producen un aumento del volumen de distribución, pueden contribuir a retrasar el comienzo de acción del fármaco. La duración de acción puede también prolongarse debido a una reducción del aclaramiento plasmático.

Enfermedad neuromuscular:

Al igual que otros fármacos bloqueantes neuromusculares, Esmeron debe ser utilizado con extrema precaución en pacientes con una enfermedad neuromuscular o después de poliomielitis, ya que la respuesta a los fármacos bloqueantes neuromusculares puede estar considerablemente alterada en estos casos. La magnitud y dirección de esta alteración pueden variar ampliamente. En pacientes con miastenia gravis o síndrome miasténico (Eaton-Lambert), pequeñas dosis de Esmeron pueden presentar efectos intensos, por lo cual Esmeron debe ser dosificado de acuerdo a la respuesta.

Hipotermia:

En operaciones bajo condiciones hipotérmicas, el efecto bloqueante neuromuscular de Esmeron aumenta y la duración se prolonga.

Obesidad:

Como ocurre con otros fármacos bloqueantes neuromusculares, Esmeron puede presentar una duración prolongada y una recuperación espontánea prolongada en pacientes obesos, si las dosis administradas se calculan en función del peso corporal real.

Quemados:

Los pacientes quemados desarrollan por lo general una resistencia a los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes. Por tanto se recomienda ajustar la dosis en función de la respuesta.

Estados que pueden aumentar los efectos de Esmeron:

Hipopotasemia (ej: tras vómitos intensos, diarrea y tratamiento con diuréticos), hipermagnesemia, hipocalcemia (después de transfusiones masivas), hipoproteinemia, deshidratación, acidosis, hipercapnea, caquexia.

Los trastornos electrolíticos graves, las alteraciones del pH sanguíneo o la deshidratación deben ser por tanto corregidos cuando sea posible.

Sodio:

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha demostrado que los siguientes fármacos influyen en la magnitud y/o duración de acción de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes:

Efecto de otros fármacos sobre Esmeron

Efecto aumentado:

- Los anestésicos volátiles halogenados potencian el bloqueo neuromuscular de Esmeron. El efecto sólo es aparente con la dosis de mantenimiento (ver también la sección 4.2). La reversión

del bloqueo con inhibidores acetilcolinesterasa también puede ser inhibida.

- Tras intubación con suxametonio (succinilcolina, ver sección 4.4).
- El uso concomitante prolongado de corticosteroides y Esmeron en la Unidad de Cuidados Intensivos puede dar lugar a la duración prolongada del bloqueo neuromuscular o miopatía (ver las secciones 4.4 y 4.8).
- Otros fármacos:
 - antibióticos: aminoglicósidos, lincosamidas y antibióticos polipéptidos, acilaminopenicilinas.
 - diuréticos, quinidina y su isómero quinina, sales de magnesio, bloqueantes de los canales del calcio, sales de litio, anestésicos locales (lidocaína intravenosa, bupivacaína epidural) y administración aguda de fenitoína o fármacos betabloqueantes.

Se ha observado recurarización tras la administración postoperatoria de antibióticos aminoglicósidos, lincosamida, polipéptidos y acilaminopenicilinas, quinidina, quinina y sales de magnesio (ver sección 4.4).

Efecto disminuido:

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

Efecto variable:

- La administración de otros fármacos bloqueantes neuromusculares no despolarizantes en combinación con Esmeron puede atenuar o potenciar el bloqueo neuromuscular, dependiendo del orden de la administración y del bloqueante neuromuscular utilizado.
- El suxametonio (succinilcolina) administrado después de Esmeron puede potenciar o atenuar el efecto bloqueante neuromuscular de Esmeron.

Efecto de Esmeron sobre otros fármacos

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

Población pediátrica

No se han realizado estudios de interacciones. Las interacciones anteriormente mencionadas para adultos y las advertencias y precauciones especiales de empleo (ver sección 4.4) también deben tenerse en cuenta en los pacientes pediátricos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo para bromuro de rocuronio. Los estudios con animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal. Debería prestarse atención en la prescripción a mujeres embarazadas.

Cesárea

Esmeron puede utilizarse en la técnica de inducción de secuencia rápida en pacientes intervenidas por cesárea siempre y cuando no se prevean dificultades en la intubación y se haya administrado una dosis suficiente de anestésico o tras la intubación con suxametonio (succinilcolina). Esmeron ha demostrado ser un fármaco seguro en mujeres embarazadas intervenidas por cesárea a la dosis de 0,6 mg/kg. Esmeron no modifica la valoración del índice de Apgar, ni el tono muscular fetal o la adaptación cardiorrespiratoria. Las muestras de sangre umbilical han puesto de manifiesto una transferencia placentaria limitada de bromuro de rocuronio con ausencia de efectos adversos sobre el recién nacido. Nota 1: Se han estudiado dosis de 1,0 mg/kg en la inducción de secuencia rápida de la anestesia, pero no en pacientes de cesárea. Por ello, sólo se recomienda una dosis de 0,6 mg/kg en este grupo de pacientes.

Nota 2: La recuperación del bloqueo neuromuscular tras la administración de fármacos bloqueantes neuromusculares puede estar inhibida o ser incompleta en pacientes tratadas con sulfato de magnesio por toxemia del embarazo, debido a que las sales de magnesio intensifican el bloqueo neuromuscular.

Por ello, en estas pacientes, la dosis de Esmeron debe reducirse y ajustarse cuidadosamente a la respuesta neuromuscular.

Lactancia

Se desconoce si Esmeron se excreta en la leche materna. Los estudios en animales manifiestan niveles insignificantes de Esmeron en la leche de animales. Esmeron sólo debe administrarse a mujeres en lactancia, cuando su médico decida que los beneficios superan los riesgos. Después de la administración de una dosis única, se recomienda abstenerse de la siguiente lactancia durante cinco semividas de eliminación de rocuronio; es decir, durante aproximadamente 6 horas.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dado que Esmeron se utiliza como coadyuvante de la anestesia general, deben tomarse las medidas de precaución usuales tras la anestesia general en pacientes ambulatorios.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son dolor/reacción en el lugar de la inyección, cambios en las constantes vitales y bloqueo neuromuscular prolongado. Las reacciones adversas graves que se comunican más frecuentemente en la farmacovigilancia son “reacciones anafilácticas y anafilactoides” y los síntomas asociados. Ver también las explicaciones a continuación de la tabla.

Clasificación órgano-sistema (MedDRA)	Término preferente ^a		
	Poco frecuente/raro ^b (<1/100, >1/10000)	Muy raro (<1/10000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad Reacción anafiláctica Reacción anafilactoide Shock anafiláctico Shock anafilactoide	
Trastornos del sistema nervioso		Parálisis flácida	
Trastornos cardiacos	Taquicardia		Síndrome de Kounis
Trastornos vasculares	Hipotensión	Colapso circulatorio y shock Rubefacción	
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 conjuntivo		Pérdida de fuerza muscular ^c Míopatía esteroidea ^c	

Clasificación órgano-sistema (MedDRA)	Término preferente ^a		
	Poco frecuente/raro ^b (<1/100, >1/10000)	Muy raro (<1/10000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fármaco ineficaz Efecto/Respuesta terapéutica del fármaco disminuida Efecto/Respuesta terapéutica del fármaco aumentada Dolor en la zona de inyección Reacción en la zona de inyección	Edema de cara	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Bloqueo neuromuscular prolongado Recuperación retardada de la anestesia	Complicación de las vías respiratorias por anestesia	

MedDRA versión 8.1

^a Las frecuencias son estimaciones derivadas de los informes de farmacovigilancia y de la literatura general.

^b Los datos de farmacovigilancia no pueden proporcionar cifras precisas de incidencia. Por esta razón, la frecuencia comunicada se ha dividido en tres categorías en vez de cinco.

^c Tras uso prolongado en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Reacciones anafilácticas

Aunque muy raramente, se han descrito reacciones anafilácticas graves a fármacos bloqueantes neuromusculares, incluyendo Esmeron. Las reacciones anafilácticas/anafilactoides son: broncoespasmo, trastornos cardiovasculares (p. ej. hipotensión, taquicardia, colapso circulatorio-shock), y trastornos cutáneos (p. ej. angioedema, urticaria). Estas reacciones han sido mortales en algunos casos. Debido a la posible gravedad de estas reacciones, debe asumirse siempre que estas reacciones pueden presentarse y tomar las precauciones necesarias.

Dado que se sabe que los fármacos bloqueantes neuromusculares son capaces de inducir la liberación de histamina, tanto a nivel local como sistémico, siempre deberá tenerse presente la posibilidad de que aparezcan reacciones pruriginosas y eritematosas en el lugar de la inyección y/o reacciones histaminoides (anafilactoides) generalizadas (ver también “Reacciones anafilácticas”) cuando se administren estos fármacos.

En los estudios clínicos sólo se han observado ligeros aumentos de los niveles plasmáticos medios de histamina tras la administración rápida en bolo de 0,3-0,9 mg/kg de bromuro de rocuronio.

Bloqueo neuromuscular prolongado

La reacción adversa más frecuente al grupo de fármacos bloqueantes no despolarizantes consiste en un aumento de la acción farmacológica del fármaco más allá del tiempo necesario, que puede abarcar desde la pérdida de fuerza del músculo esquelético a parálisis del músculo esquelético profunda y prolongada que provocaría una insuficiencia respiratoria o apnea.

Miopatía

Se han comunicado casos de miopatía tras la utilización de varios fármacos bloqueantes neuromusculares en la Unidad de Cuidados Intensivos en combinación con corticosteroides (ver sección 4.4).

Reacciones locales en la zona de la inyección

Durante la inducción de secuencia rápida, se ha descrito dolor en el lugar de inyección, especialmente en aquellos pacientes que no han perdido completamente la conciencia y en particular, cuando se utiliza propofol como fármaco inductor. En los estudios clínicos se ha observado dolor a la 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 fentanilo y tiopental.

Población pediátrica

En un meta-análisis de 11 estudios clínicos en pacientes pediátricos (n=704) tratados con bromuro de rocuronio (hasta 1 mg/kg) se observó la aparición de taquicardia como reacción adversa con una frecuencia del 1,4%.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosificación y bloqueo neuromuscular prolongado, el paciente debe permanecer bajo ventilación mecánica y sedación. En esta situación hay dos opciones para revertir el bloqueo neuromuscular: (1) En adultos, puede administrarse sugammadex para la reversión de un bloqueo intenso y profundo. La dosis de sugammadex a administrar dependerá del grado de bloqueo neuromuscular. (2) Puede administrarse un inhibidor de la acetilcolinesterasa (ej: neostigmina, edrofonio, piridostigmina) o sugammadex, a dosis adecuadas, una vez que se ha iniciado la recuperación espontánea. Cuando la administración de un fármaco inhibidor de la acetilcolinesterasa deja de revertir los efectos neuromusculares de Esmeron, debe continuarse la ventilación hasta que se restaure la respiración espontánea. La dosificación repetida de un inhibidor de la acetilcolinesterasa puede ser peligrosa.

En estudios con animales, la depresión severa de la función cardiovascular, que finalmente deriva en colapso cardíaco, no se produjo hasta la administración de una dosis acumulativa de 750 x DE₉₀ (135 mg/kg de bromuro de rocuronio).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos relajantes musculares de acción periférica. Otros compuestos de amonio cuaternario, código ATC: M03AC09

Mecanismo de acción

Esmeron (bromuro de rocuronio) es un fármaco bloqueante neuromuscular no despolarizante de acción intermedia y con un comienzo de acción rápido, que presenta todas las acciones farmacológicas características de esta clase de fármacos (curariforme). Actúa compitiendo por los receptores colinérgicos nicotínicos de la placa motora terminal. Esta acción se antagoniza por los inhibidores de la acetilcolinesterasa tales como neostigmina, edrofonio y piridostigmina.

Efectos farmacodinámicos

La DE₉₀ (dosis requerida para producir una depresión del 90% de la transmisión neuromuscular del pulgar a la estimulación del nervio cubital) en anestesia intravenosa es de aprox. 0,3 mg/kg de bromuro de rocuronio. La DE₉₅ en lactantes es más baja que en los adultos y niños (0,25, 0,35 y 0,40 mg/kg respectivamente).

La duración clínica (duración hasta la recuperación espontánea del 25% de la transmisión neuromuscular) con 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio es de 30-40 minutos. La duración total (tiempo hasta la recuperación espontánea del 90% de la transmisión neuromuscular) es de 50 minutos. El tiempo medio de la recuperación espontánea del 25 al 75% de la transmisión neuromuscular (índice de recuperación), después de una dosis en bolo de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio es de 14 minutos. Con dosis más bajas de 0,3-0,45 mg/kg de bromuro de rocuronio (1-1 ½ x DE₉₀), el inicio de la acción es más lento y la duración de la acción es más corta. Con dosis altas de 2 mg/kg, la duración clínica es de 110 minutos.

Intubación durante la anestesia de rutina

Durante los 60 segundos tras la administración intravenosa de una dosis de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio (2 x DE₉₀ bajo anestesia intravenosa), se pueden obtener condiciones de intubación adecuadas en casi todos los pacientes, de los que en el 80% las condiciones de intubación se aprecian como excelentes. La parálisis muscular generalizada adecuada para cualquier tipo de cirugía se establece en dos minutos. Tras la administración de 0,45 mg/kg de bromuro de rocuronio, se obtienen condiciones de intubación aceptables a los 90 segundos.

Inducción de secuencia rápida

Durante la inducción de secuencia rápida de la anestesia con propofol o fentanilo/tiopental, se alcanzan unas condiciones de intubación adecuadas en 60 segundos en el 93% y 96% de los pacientes respectivamente, tras una dosis de 1,0 mg/kg de bromuro de rocuronio. En el 70% de los casos, las condiciones de intubación fueron excelentes. La duración clínica de esta dosis se aproxima a 1 hora, momento en el cual el bloqueo neuromuscular puede ser revertido con toda seguridad. Tras una dosis de 0,6 mg/kg de bromuro de rocuronio, se alcanzan unas condiciones de intubación adecuadas en 60 segundos en el 81% y 75% de los pacientes durante la inducción de secuencia rápida con propofol o fentanilo/tiopental, respectivamente.

Población pediátrica

El tiempo de inicio promedio en lactantes y niños a la dosis de intubación de 0,6 mg/kg es ligeramente más corto que en los adultos. La comparación entre los diferentes grupos de edad pediátrica muestra que el tiempo de inicio promedio en recién nacidos y adolescentes (1 minuto) es ligeramente más largo que en lactantes de entre 28 días y 2 meses, ambos inclusive, lactantes de entre 3 meses y 23 meses, ambos inclusive, y niños (de 2 a 11 años) (0,4, 0,6 y 0,8 minutos, respectivamente). La duración de la relajación y el tiempo de recuperación tienden a ser más cortos en niños, en comparación con lactantes y adultos. La comparación entre los grupos de edad pediátrica demostraron que el tiempo medio de reaparición del T₃ se prolongaba en recién nacidos y lactantes de entre 28 días y 2 meses, ambos inclusive (56,7 y 60,7 minutos, respectivamente) en relación a lactantes de entre 3 meses y 23 meses, ambos inclusive, niños y adolescentes (45,5; 37,6 y 42,9 minutos, respectivamente).

Tiempo de inicio promedio (DS) y duración clínica después de una dosis de intubación inicial* de 0,6 mg/kg de rocuronio durante la anestesia de mantenimiento con sevoflurano/óxido nitroso e isoflurano/óxido nitroso en pacientes pediátricos (grupo PP).

	Tiempo hasta el bloqueo máximo** (min)	Tiempo hasta la reaparición del T ₃ ** (min)
Recién nacidos (0-27 días) n=10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
Lactantes de entre 28 días y 2 meses, ambos inclusive n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52)
Lactantes de entre 3 meses y 23 meses, ambos inclusive n=28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n=27
Niños (2-11 años) n=34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)

Adolescentes (12-17 años) n=31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n=30
-----------------------------------	-------------	-----------------------

* Dosis de rocuronio administrada en 5 segundos.

** Calculado desde el final de la administración de la dosis de intubación de rocuronio.

Poblaciones especiales

La duración de acción de las dosis de mantenimiento de 0,15 mg/kg de bromuro de rocuronio puede ser algo más larga bajo anestesia con enflurano e isoflurano en pacientes geriátricos y en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal (aprox. 20 minutos), que frente a pacientes sin deterioro de las funciones del órgano excretor bajo anestesia intravenosa (aprox. 13 minutos) (ver sección 4.2). No se han observado efectos acumulativos (aumento progresivo en la duración de acción) con dosis de mantenimiento repetitivas en el nivel recomendado.

Unidad de Cuidados Intensivos

Tras la perfusión continua en la Unidad de Cuidados Intensivos, el tiempo de recuperación del ratio del tren de cuatro a 0,7 depende de la profundidad del bloqueo al final de la perfusión. Tras una perfusión continua de 20 horas o más, el tiempo medio (intervalo) entre la aparición de la segunda respuesta al tren de cuatro y la recuperación del ratio del tren de cuatro a 0,7 es aproximadamente de 1,5 (1-5) horas en los pacientes que no presentan fallo multiorgánico y de 4 (1-25) horas en los pacientes que presentan fallo multiorgánico.

Cirugía cardiovascular

En pacientes que deben someterse a cirugía cardiovascular, las alteraciones cardiovasculares más comunes durante el comienzo de acción del bloqueo máximo, tras una dosis de Esmeron de 0,6-0,9 mg/kg de Esmeron, son un aumento ligero y clínicamente insignificante de la frecuencia cardíaca de hasta el 9% y un incremento de la presión arterial media de hasta el 16% respecto a los valores control.

Reversión de la relajación muscular

La acción del rocuronio puede ser antagonizada con sugammadex o con inhibidores de la acetilcolinesterasa, tales como neostigmina, piridostigmina o edrofonio. Sugammadex puede administrarse para la reversión de rutina o en la reversión inmediata. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa se administran en la reaparición de la segunda respuesta (T₂) del tren de cuatro (TDC) o a los primeros signos de recuperación clínica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración intravenosa de una dosis en bolo única de bromuro de rocuronio, la concentración plasmática sigue tres fases exponenciales. En adultos normales, el promedio (intervalo de confianza del 95%) de la vida media de eliminación es de 73 (66-80) minutos, el volumen aparente de distribución en el equilibrio es 203 (193-214) ml/kg y el aclaramiento plasmático es 3,7 (3,5-3,9) ml/kg/min.

Rocuronio se excreta en orina y bilis. La excreción urinaria se aproxima al 40% a las 12-24 horas. Tras la inyección de una dosis de bromuro de rocuronio marcado con radioisótopo, la excreción media es del 47% en orina y del 43% en heces después de 9 días. Aproximadamente el 50% se recupera en su forma inalterada.

Población pediátrica

La farmacocinética del bromuro de rocuronio en pacientes pediátricos (n= 146) con edades comprendidas entre los 0 y los 17 años fue evaluada mediante un análisis poblacional de los datos farmacocinéticos combinados procedentes de dos ensayos clínicos en los que la anestesia era inducida por sevoflurano y mantenida con isoflurano/ óxido nitroso. Todos los parámetros farmacocinéticos demostraron ser linealmente proporcionales al peso de los niños, ilustrado por un similar aclaramiento

($l \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$). El volumen de distribución ($l \cdot kg^{-1}$) y la semivida de eliminación (h) disminuyen con la edad (años). Los parámetros farmacocinéticos según los grupos de edad se resumen a continuación:

Parámetros farmacocinéticos estimados (promedio [DS]) de bromuro de rocuronio en pacientes pediátricos durante la inducción de la anestesia con óxido nitroso y sevoflurano y mantenimiento de la anestesia con isoflurano/óxido nitroso.

Parámetros farmacocinéticos	Rango de edad de los pacientes				
	Recién nacidos a término (0-27 días)	Lactantes de entre 28 días y 2 meses, ambos inclusive	Lactantes de entre 3 y 23 meses, ambos inclusive	Niños (2-11 años)	Adolescentes (12-17 años)
CL (L/kg/hr)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Volumen de distribución (L/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
$t_{1/2\beta}$ (hr)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

Poblaciones especiales

En estudios controlados, el aclaramiento plasmático en pacientes geriátricos y en pacientes con insuficiencia renal estaba reducido, sin que alcanzase no obstante en la mayoría de los estudios, niveles estadísticamente significativos. En pacientes con insuficiencia hepática, la semivida de eliminación media se prolonga 30 minutos y el aclaramiento plasmático medio se reduce 1 ml/kg/min (ver sección 4.2).

Unidad de Cuidados Intensivos

Cuando se administra en perfusión continua para facilitar la ventilación mecánica durante 20 horas o más, el promedio de la vida media de eliminación y el volumen aparente de distribución en estado de equilibrio (promedio) aumenta. En los estudios clínicos controlados, se observa una gran variabilidad entre pacientes, según la naturaleza e importancia del fallo multiorgánico y las características de los pacientes. En los pacientes con fallo multiorgánico se observó 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 y un aclaramiento plasmático de 2,1 (\pm 0,8) ml/kg/min.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Solamente se observaron efectos en estudios no clínicos bajo exposiciones que superan suficientemente la exposición máxima en humanos, lo que indica que la relevancia en la práctica clínica es limitada.

No existe un modelo animal adecuado que mimetice la situación clínica de un paciente en UCI, que normalmente suele ser extremadamente compleja. Por ello, la seguridad de Esmeron utilizado para facilitar la ventilación mecánica en la Unidad de Cuidados Intensivos se basa principalmente en los resultados obtenidos en estudios clínicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Acetato de sodio

Cloruro de sodio

Ácido acético (para el ajuste del pH)

Agua para preparaciones inyectables
No se añaden conservantes.

6.2 Incompatibilidades

Se ha documentado la incompatibilidad física de Esmeron cuando se adiciona a soluciones que contienen los siguientes fármacos: anfotericina, amoxicilina, azatioprina, cefazolina, cloxacilina, dexametasona, diazepam, enoximona, eritromicina, famotidina, furosemida, succinato sódico de hidrocortisona, insulina, intralípido, metohexital, metilprednisolona, succinato sódico de prednisolona, tiopental, trimetoprim y vancomicina.

No se recomienda mezclar Esmeron con otros fármacos exceptuando los mencionados en la sección 6.6.

Si Esmeron se administra a través de la misma vía de perfusión previamente utilizada con otros fármacos, es importante que ésta se lave adecuadamente (por ejemplo con NaCl 0,9%) entre la administración de Esmeron y fármacos con incompatibilidad demostrada o no establecida con Esmeron.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Tras la dilución con soluciones para perfusión (ver sección 6.6), se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 72 horas a 30°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario/administrador y normalmente no deberían superar las 24 horas a 2-8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Esmeron puede almacenarse durante 12 semanas de 8° a 30°C antes de la fecha de su caducidad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja con 10 viales de vidrio tipo I (Ph. Eur), con 50 mg de bromuro de rocuronio/vial.

El tapón de goma del vial no contiene látex.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Dado que Esmeron no contiene conservantes, se recomienda desechar toda solución no utilizada.

Se han realizado estudios de compatibilidad con las siguientes soluciones de perfusión. A las concentraciones 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 para inyección, solución Ringer lactato y Haemaccel 35. Las soluciones deben utilizarse durante las 24 horas siguientes a su mezcla.

Las soluciones no utilizadas deben desecharse.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Schering-Plough, S.A.
C/ Josefa Valcárcel, 38
28027 Madrid
España
Tel.: 91 3210600

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Esmeron 10 mg/ml: 61141

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización 19/septiembre/1996
Fecha de la última renovación 29/abril/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2020

Regulatory change number: 000021795-ES