

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ESMERON 50 mg/5 ml solución para administración intravenosa como una inyección o infusión.

## **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 para administración intravenosa como una inyección o infusión.

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 método 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 infusión 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.

### *Infusión continua*

Si se administra Esmeron por infusión 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 infusión. La velocidad de infusión 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 infusión 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 infusión 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 infusión continua en pediatría, las velocidades de infusión 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 infusión más altas.

De este modo, en niños (2-11 años), se recomiendan las mismas velocidades iniciales de infusión 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 infusión recomendada es 0,3-0,4 mg/kg/h (ver secciones “Infusión 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 infusión 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 infusión 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 infusión 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 infusión 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:

Hipotasemia (por ejemplo: 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 <sup>a</sup>		
	Poco frecuente/raro <sup>b</sup> (<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	

Clasificación órgano-sistema (MedDRA)	Término preferente <sup>a</sup>		
	Poco frecuente/raro <sup>b</sup> (<1/100, >1/10000)	Muy raro (<1/10000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema nervioso		Parálisis flácida	
Trastornos oculares			Midriasis <sup>b,c</sup> Pupilas fijas <sup>b,c</sup>
Trastornos cardíacos	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 <sup>d</sup> Miopatía esteroidea <sup>d</sup>	
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

<sup>a</sup> Las frecuencias son estimaciones derivadas de los informes de farmacovigilancia y de la literatura general.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> En el contexto de un aumento potencial de la permeabilidad o deterioro de la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE).

<sup>d</sup> 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 (por ejemplo, hipotensión, taquicardia, colapso circulatorio-shock), y trastornos cutáneos (por ejemplo, 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.

## **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 (por ejemplo: 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 DE<sub>90</sub> (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 DE<sub>90</sub> (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 DE<sub>95</sub> 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 DE<sub>90</sub>), 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 DE<sub>90</sub> 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 T<sub>3</sub> 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 <sub>3</sub> ** (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 infusión 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 infusión. Tras una infusión 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 (T<sub>2</sub>) 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.h<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>). El volumen de distribución (l.kg<sup>-1</sup>) 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 infusión 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 infusión 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 infusión (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 empaque original para protegerlo de la luz.

El producto se puede conservar fuera de la nevera a una temperatura de hasta 30 °C durante un máximo de 3 meses. El producto se puede meter y sacar de la nevera en cualquier momento durante el periodo de validez de 36 meses, pero el tiempo de conservación total fuera de la nevera no puede exceder 3 meses. El periodo de conservación no puede exceder la fecha de caducidad indicada en el envase.

### **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 infusión. 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**

### **Titular:**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem  
Países Bajos.

### **Fabricante y acondicionador primario:**

Siegfried Hameln GmbH  
Langes Feld 13, 31789 Hameln  
Alemania.

**Acondicionador secundario:**

N.V Organon  
Kloosterstraat, 6,5349 AB Oss.  
Países Bajos.

**8. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

12/2022

**9. REFERENCIA**

[https://sinaem.agemed.es/DocumentosRaefar/1994/1994061141/HH\\_FT\\_045\\_001.pdf](https://sinaem.agemed.es/DocumentosRaefar/1994/1994061141/HH_FT_045_001.pdf)

## **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

ESMERON 50 mg/ 5mL solution for injection for intravenous administration as an injection or infusion

## **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

Each mL Esmeron contains 10 mg rocuronium bromide.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## **3. PHARMACEUTICAL FORM**

Solution for injection, for intravenous administration as an injection or infusion  
Solution aqueous, clear  
pH: 3.8-4.2

## **4. CLINICAL PARTICULARS**

### **4.1 Therapeutic indications**

Esmeron is indicated in adult and paediatric patients (from term neonates to adolescents [0 to <18 years]) as an adjunct to general anaesthesia to facilitate tracheal intubation during routine sequence induction and to provide skeletal muscle relaxation during surgery. In adults Esmeron is also indicated to facilitate tracheal intubation during rapid sequence induction and as an adjunct in the intensive care unit (ICU) to facilitate intubation and mechanical ventilation.

### **4.2 Posology and method of administration**

#### Posology

Like other neuromuscular blocking agents, Esmeron should only be administered by, or under supervision of, experienced clinicians who are familiar with the action and use of these drugs.

As with other neuromuscular blocking agents, the dosage of Esmeron should be individualised in each patient. The method of anaesthesia and the expected duration of surgery, the method of sedation and the expected duration of mechanical ventilation, the possible interaction with other drugs that are administered concomitantly, and the condition of the patient should be taken into account when determining the dose.

The use of an appropriate neuromuscular monitoring technique is recommended for the evaluation of neuromuscular block and recovery.

Inhalational anaesthetics do potentiate the neuromuscular blocking effects of Esmeron. This potentiation however, becomes clinically relevant in the course of anaesthesia, when the volatile agents have reached the tissue concentrations required for this interaction. Consequently, adjustments with Esmeron should be made by administering smaller maintenance doses at less frequent intervals or by using lower infusion rates of Esmeron during long lasting procedures (longer than 1 hour) under inhalational anaesthesia (see section 4.5).

In adult patients the following dosage recommendations may serve as a general guideline for tracheal intubation and muscle relaxation for short to long lasting surgical procedures and for use in the



intensive care unit.

## **Surgical Procedures**

### *Tracheal intubation*

The standard intubating dose during routine anaesthesia is 0.6 mg/kg rocuronium bromide, after which adequate intubation conditions are established within 60 seconds in nearly all patients. A dose of 1.0 mg/kg rocuronium bromide is recommended for facilitating tracheal intubation conditions during rapid sequence induction of anaesthesia, after which adequate intubation conditions are established within 60 seconds in nearly all patients. If a dose of 0.6 mg/kg rocuronium bromide is used for rapid sequence induction of anaesthesia, it is recommended to intubate the patient 90 seconds after administration of rocuronium bromide.

For use of rocuronium bromide during rapid sequence induction of anaesthesia in patients undergoing Caesarean section reference is made to section 4.6.

### *Higher doses*

Should there be reason for selection of larger doses in individual patients, initial doses up to 2 mg/kg rocuronium bromide have been administered during surgery without adverse cardiovascular effects being noted.

The use of these high dosages of rocuronium bromide decreases the onset time and increases the duration of action (see section 5.1).

### *Maintenance dosing*

The recommended maintenance dose is 0.15 mg/kg rocuronium bromide; in the case of long-term inhalational anaesthesia this should be reduced to 0.075-0.1 mg/kg rocuronium bromide. The maintenance doses should best be given when twitch height has recovered to 25% of control twitch height, or when 2 to 3 responses to train of four stimulation are present.

### *Continuous infusion*

If rocuronium bromide is administered by continuous infusion, it is recommended to give a loading dose of 0.6 mg/kg rocuronium bromide and, when neuromuscular block starts to recover, to start administration by infusion. The infusion rate should be adjusted to maintain twitch response at 10% of control twitch height or to maintain 1 to 2 responses to train of four stimulation. In adults under intravenous anaesthesia, the infusion rate required to maintain neuromuscular block at this level ranges from 0.3-0.6 mg/kg/h (300-600 micrograms/kg/h) and under inhalational anaesthesia the infusion rate ranges from 0.3-0.4 mg/kg/h. Continuous monitoring of neuromuscular block is essential since infusion rate requirements vary from patient to patient and with the anaesthetic method used.

### *Paediatric population*

For neonates (0-27 days), infants (28 days - 23 months), children (2-11 years) and adolescents (12-17 years) the recommended intubation dose during routine anaesthesia and maintenance dose are similar to those in adults.

However, the duration of action of the single intubating dose will be longer in neonates and infants than in children (see section 5.1).

For continuous infusion in paediatrics, the infusion rates, with the exception of children (2-11 years), are the same as for adults. For children aged 2-11 years higher infusion rates might be necessary.

Thus, for children (2-11 years) the same initial infusion rates as for adults are recommended and then this should be adjusted to maintain twitch response at 10% of control twitch height or to maintain 1 or 2 responses to train of four stimulation during the procedure.

The experience with rocuronium bromide in rapid sequence induction in paediatric patients is limited. Rocuronium bromide is therefore not recommended for facilitating tracheal intubation conditions during rapid sequence induction in paediatric patients.

*Geriatric patients and patients with hepatic and/or biliary tract disease and/or renal failure*

The standard intubation dose for geriatric patients and patients with hepatic and/or biliary tract disease and/or renal failure during routine anaesthesia is 0.6 mg/kg rocuronium bromide. A dose of 0.6 mg/kg should be considered for rapid sequence induction of anaesthesia in patients in which a prolonged duration of action is expected. Regardless of the anaesthetic technique used, the recommended maintenance dose for these patients is 0.075-0.1 mg/kg rocuronium bromide, and the recommended infusion rate is 0.3-0.4 mg/kg/h (see Continuous infusion) (see also section 4.4).

*Overweight and obese patients*

When used in overweight or obese patients (defined as patients with a body weight of 30% or more above ideal body weight) doses should be reduced taking into account ideal body weight.

### **Intensive Care Procedures**

*Tracheal intubation*

For tracheal intubation, the same doses should be used as described above under surgical procedures.

*Maintenance dosing*

The use of an initial loading dose of 0.6 mg/kg rocuronium bromide is recommended, followed by a continuous infusion as soon as twitch height recovers to 10% or upon reappearance of 1 to 2 twitches to train of four stimulation. Dosage should always be titrated to effect in the individual patient. The recommended initial infusion rate for the maintenance of a neuromuscular block of 80-90% (1 to 2 twitches to TOF stimulation) in adult patients is 0.3-0.6 mg/kg/h during the first hour of administration, which will need to be decreased during the following 6-12 hours, according to the individual response. Thereafter, individual dose requirements remain relatively constant.

A large between patient variability in hourly infusion rates has been found in controlled clinical studies, with mean hourly infusion rates ranging from 0.2-0.5 mg/kg/h depending on nature and extent of organ failure(s), concomitant medication and individual patient characteristics. To provide optimal individual patient control, monitoring of neuromuscular transmission is strongly recommended. Administration up to 7 days has been investigated.

*Special populations*

There are not data on safety and efficacy, the use of Esmeron for the facilitation of mechanical ventilation in the intensive care in paediatric and geriatric patients. For this reason, it is not recommended in these patients.

*Method of administration*

Esmeron is administered intravenously either as a bolus injection or as a continuous infusion (see section 6.6).

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to rocuronium or to the bromide ion or to any of the excipients.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

It is not recommended to blend Esmeron with medicinal products whose compatibility is not

demonstrated. However, if you are sharing the same route of administration, caution should be exercised and some recommendations should be followed (it is important to consult the section 6.2).

Since Esmeron causes paralysis of the respiratory muscles, ventilatory support is mandatory for patients treated with this drug until adequate spontaneous respiration is restored. As with all neuromuscular blocking agents, it is important to anticipate intubation difficulties, particularly when used as part of a rapid sequence induction technique. In case of intubation difficulties resulting in a need for immediate reversal of a rocuronium induced neuromuscular block, the use of sugammadex should be considered.

As with other neuromuscular blocking agents, residual neuromuscular blockade has been reported for Esmeron. In order to prevent complications resulting from residual neuromuscular blockade, it is recommended to extubate only after the patient has recovered sufficiently from neuromuscular block. Geriatric patients (65 years or older) may be at increased risk for residual neuromuscular block. Other factors which could cause residual neuromuscular blockade after extubation in the post-operative phase (such as drug interactions or patient condition) should also be considered. If not used as part of standard clinical practice, the use of a reversal agent (such as sugammadex or acetylcholinesterase inhibitors) should be considered, especially in those cases where residual neuromuscular blockade is more likely to occur.

Anaphylactic reactions can occur following the administration of neuromuscular blocking agents. Precautions for treating such reactions should always be taken. Particularly in the case of previous anaphylactic reactions to neuromuscular blocking agents, special precautions should be taken since allergic cross-reactivity to neuromuscular blocking agents has been reported.

In general, following long term use of neuromuscular blocking agents in the ICU, prolonged paralysis and/or skeletal muscle weakness has been noted. In order to help preclude possible prolongation of neuromuscular block and/or overdose it is essential that neuromuscular transmission is monitored. In addition, patients should receive adequate analgesia and sedation. Furthermore, neuromuscular blocking agents should be titrated to effect in the individual patients by or under supervision of experienced clinicians who are familiar with their actions and with appropriate neuromuscular monitoring techniques.

Myopathy after long term administration of other non-depolarising neuromuscular blocking agents in the ICU in combination with corticosteroid therapy has been reported regularly. Therefore, for patients receiving both neuromuscular blocking agents and corticosteroids, the period of use of the neuromuscular blocking agent should be limited as much as possible.

If suxamethonium (succinylcholine) is used for intubation, the administration of Esmeron should be delayed until the patient has clinically recovered from the neuromuscular block induced by suxamethonium.

Malignant hyperthermia:

Because rocuronium bromide is always used with other drugs and because of the risk of malignant hyperthermia during anesthesia, even in the absence of known triggering factors, physicians should be aware of the early symptoms, confirmatory diagnosis and treatment of malignant hyperthermia prior to the start of anesthesia. Animal studies have shown that rocuronium bromide is not a triggering factor for malignant hyperthermia. Rare cases of malignant hyperthermia with ESMERON have been observed thru post- marketing surveillance; however, the causal association has not been proven.

**The following conditions may influence the pharmacokinetics and/or pharmacodynamics of Esmeron:**

Hepatic and/or biliary tract disease and renal failure

Because rocuronium is excreted in urine and bile, it should be used with caution in patients with

clinically significant hepatic and/or biliary diseases and/or renal failure. In these patient groups prolongation of action has been observed with doses of 0.6 mg/kg rocuronium bromide.

#### Prolonged circulation time

Conditions associated with prolonged circulation time such as cardiovascular disease, old age and oedematous state resulting in an increased volume of distribution, may contribute to a slower onset of action. The duration of action may also be prolonged due to a reduced plasma clearance.

#### Neuromuscular disease

Like other neuromuscular blocking agents, Esmeron should be used with extreme caution in patients with a neuromuscular disease or after poliomyelitis since the response to neuromuscular blocking agents may be considerably altered in these cases. The magnitude and direction of this alteration may vary widely. In patients with myasthenia gravis or with the myasthenic (Eaton-Lambert) syndrome, small doses of Esmeron may have profound effects and Esmeron should be titrated to the response.

#### Hypothermia

In surgery under hypothermic conditions, the neuromuscular blocking effect of Esmeron is increased and the duration prolonged.

#### Obesity

Like other neuromuscular blocking agents, Esmeron may exhibit a prolonged duration and a prolonged spontaneous recovery in obese patients when the administered doses are calculated on actual body weight.

#### Burns

Patients with burns are known to develop resistance to non-depolarising neuromuscular blocking agents. It is recommended that the dose is titrated to response.

#### Conditions which may increase the effects of Esmeron

Hypokalaemia (e.g. after severe vomiting, diarrhoea and diuretic therapy), hypermagnesaemia, hypocalcaemia (after massive transfusions), hypoproteinaemia, dehydration, acidosis, hypercapnia, cachexia.

Severe electrolyte disturbances altered blood pH or dehydration should therefore be corrected when possible.

#### Sodium

This medicine contains less than 23mg of sodium (1mmol) per vial; this is essentially “free of Sodium”.

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

The following drugs have been shown to influence the magnitude and/or duration of action of non-depolarising neuromuscular blocking agents.

#### **Effect of other drugs on Esmeron**

##### Increased effect:

- Halogenated volatile anaesthetics potentiate the neuromuscular block of Esmeron. The effect only becomes apparent with maintenance dosing (see section 4.2). Reversal of the block with acetylcholinesterase inhibitors could also be inhibited.
- After intubation with suxamethonium (see section 4.4).
- Long-term concomitant use of corticosteroids and Esmeron in the ICU may result in prolonged duration of neuromuscular block or myopathy (see section 4.4 and 4.8).
- Other drugs:

- antibiotics: aminoglycoside, lincosamide and polypeptide antibiotics, acylamino-penicillin antibiotics.
- diuretics, quinidine and its isomer quinine, magnesium salts, calcium channel blocking agents, lithium salts, local anaesthetics (lidocaine i.v, bupivacaine epidural) and acute administration of phenytoin or  $\beta$ -blocking agents.

Recurarisation has been reported after post-operative administration of: aminoglycoside, lincosamide, polypeptide and acylamino-penicillin antibiotics, quinidine, quinine and magnesium salts (see section 4.4).

**Decreased effect:**

- Prior chronic administration of phenytoin or carbamazepine.
- Protease inhibitors (gabexate, ulinastatin).

**Variable effect:**

- Administration of other non-depolarising neuromuscular blocking agents in combination with Esmeron may produce attenuation or potentiation of the neuromuscular block, depending on the order of administration and the neuromuscular blocking agent used.
- Suxamethonium (succinylcholine) given after the administration of Esmeron may produce potentiation or attenuation of the neuromuscular blocking effect of Esmeron.

Effect of Esmeron on other drugs

Esmeron combined with lidocaine may result in a quicker onset of action of lidocaine.

Paediatric population

No formal interaction studies have been performed. The above mentioned interactions for adults and their special warnings and precautions for use (see section 4.4) should be taken into account for paediatric patients.

## 4.6 Fertility, Pregnancy and lactation

Pregnancy

For rocuronium bromide, no clinical data on exposed pregnancies are available. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development. Caution should be exercised when prescribing Esmeron to pregnant women.

Caesarean section

In patients undergoing Caesarean section, Esmeron can be used as part of a rapid sequence induction technique, provided no intubation difficulties are anticipated and a sufficient dose of anaesthetic agent is administered or following suxamethonium (succinylcholine) facilitated intubation. Esmeron, administered in doses of 0.6 mg/kg, has been shown to be safe in parturients undergoing cesarean. This dose has been shown to be safe in parturients undergoing Caesarean section. Esmeron does not affect Apgar score, foetal muscle tone or cardiorespiratory adaptation. From umbilical cord blood sampling it is apparent that only limited placental transfer of rocuronium bromide occurs which does not lead to the observation of clinical adverse effects in the newborn.

Note 1: doses of 1.0 mg/kg have been investigated during rapid sequence induction of anaesthesia, but not in Caesarean section patients. Therefore, only a dose of 0.6 mg/kg is recommended in this patient group.

Note 2: Reversal of neuromuscular block induced by neuromuscular blocking agents may be inhibited or unsatisfactory in patients receiving magnesium salts for toxemia of pregnancy because magnesium salts enhance neuromuscular blockade. Therefore, in these patients the dosage of Esmeron should be reduced and be titrated to twitch response.

Breast-feeding

It is unknown whether rocuronium bromide is excreted in human breast milk. Animal studies have shown insignificant levels of rocuronium bromide in breast milk. Esmeron should be given to lactating women only when the attending physician decides that the benefits outweigh the risks. After the administration of a single dose, it is recommended to abstain from next breastfeeding for five elimination half-lives of rocuronium, i.e. for about 6 hours.

**4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Since Esmeron is used as an adjunct to general anaesthesia, the usual precautionary measures after a general anaesthesia should be taken for ambulatory patients.

**4.8 Undesirable effects**

Summary of the safety profile

The most commonly occurring adverse drug reactions include injection site pain/reaction, changes in vital signs and prolonged neuromuscular block. The most frequently reported serious adverse drug reactions during post-marketing surveillance is ‘anaphylactic and anaphylactoid reactions’ and associated symptoms. See also the explanations below the table. Tabulated list of adverse reactions

MedDRA SOC	Preferred term <sup>a</sup>		Not Known (cannot be estimated from the available data)
	Uncommon/rare <sup>b</sup> (<1/100, >1/10 000)	Very rare (<1/10 000)	
Immune system disorders		Hypersensitivity Anaphylactic reaction Anaphylactoid reaction Anaphylactic shock Anaphylactoid shock	
Nervous system disorders		Flaccid paralysis	
Ocular disorders			Mydriasis <sup>b,c</sup> Fixed pupils <sup>b,c</sup>
Cardiac disorders	Tachycardia		Kounis syndrome
Vascular disorders	Hypotension	Circulatory collapse and shock Flushing	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Bronchospasm	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Angioneurotic oedema Urticaria Rash Erythematous rash	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Muscular weakness <sup>d</sup> Steroid myopathy <sup>d</sup>	
General disorders and	Drug ineffective	Face oedema	

administration site conditions	Drug effect/ therapeutic response decreased  Drug effect/ therapeutic response increased  Injection site pain Injection site reaction		
Injury, poisoning and procedural complications	Prolonged neuromuscular block  Delayed recovery from anaesthesia	Airway complication of anaesthesia	

MedDRA version 8.1

<sup>a</sup> Frequencies are estimates derived from post-marketing surveillance reports and data from the general literature.

<sup>b</sup> Post-marketing surveillance data cannot give precise incidence figures. For that reason, the reporting frequency was divided over three rather than five categories.

<sup>c</sup> In the context of a potential increase of permeability or compromise of the integrity of the Blood-Brain Barrier (BBB).

<sup>d</sup> After long-term use in the ICU

### Anaphylaxis

Although very rare, severe anaphylactic reactions to neuromuscular blocking agents, including Esmeron, have been reported. Anaphylactic/anaphylactoid reactions are: bronchospasm, cardiovascular changes (e.g. hypotension, tachycardia, circulatory collapse – shock), and cutaneous changes (e.g. angioedema, urticaria). These reactions have, in some cases, been fatal. Due to the possible severity of these reactions, one should always assume they may occur and take the necessary precautions.

Since neuromuscular blocking agents are known to be capable of inducing histamine release both locally at the site of injection and systemically, the possible occurrence of itching and erythematous reaction at the site of injection and/or generalised histaminoid (anaphylactoid) reactions (see also under anaphylactic reactions above) should always be taken into consideration when administering these drugs.

In clinical studies only a slight increase in mean plasma histamine levels has been observed following rapid bolus administration of 0.3-0.9 mg/kg rocuronium bromide.

### Prolonged neuromuscular block

The most frequent adverse reaction to nondepolarising blocking agents as a class consists of an extension of the drug's pharmacological action beyond the time period needed. This may vary from skeletal muscle weakness to profound and prolonged skeletal muscle paralysis resulting in respiratory insufficiency or apnea.

### Myopathy

Myopathy has been reported after the use of various neuromuscular blocking agents in the ICU in combination with corticosteroids (see section 4.4).

### Local injection site reactions

During rapid sequence induction of anaesthesia, pain on injection has been reported, especially when the patient has not yet completely lost consciousness and particularly when propofol is used as the induction

agent. In clinical studies, pain on injection has been noted in 16% of the patients who underwent rapid sequence induction of anaesthesia with propofol and in less than 0.5% of the patients who underwent rapid sequence induction of anaesthesia with fentanyl and thiopental.

#### Paediatric population

A meta-analysis of 11 clinical studies in paediatric patients (n=704) with rocuronium bromide (up to 1 mg/kg) showed that tachycardia was identified as adverse drug reaction with a frequency of 1.4%.

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions.

### **4.9 Overdose**

In the event of overdosage and prolonged neuromuscular block, the patient should continue to receive ventilatory support and sedation. There are two options for the reversal of neuromuscular block: (1) In adults, sugammadex can be used for reversal of intense (profound) and deep block. The dose of sugammadex to be administered depends on the level of neuromuscular block. (2) An acetylcholinesterase inhibitor (e.g. neostigmine, edrophonium, pyridostigmine) or sugammadex can be used once spontaneous recovery starts and should be administered in adequate doses. When administration of an acetylcholinesterase inhibiting agent fails to reverse the neuromuscular effects of Esmeron, ventilation must be continued until spontaneous breathing is restored. Repeated dosage of an acetylcholinesterase inhibitor can be dangerous.

In animal studies, severe depression of cardiovascular function, ultimately leading to cardiac collapse did not occur until a cumulative dose of 750 x ED<sub>90</sub> (135 mg/kg rocuronium bromide) was administered.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Muscle relaxants, peripherally acting agents, ATC code: M03AC09.

#### Mechanism of Action

Esmeron (rocuronium bromide) is a fast onset, intermediate acting non-depolarising neuromuscular blocking agent, possessing all of the characteristic pharmacological actions of this class of drugs (curariform). It acts by competing for nicotinic cholinceptors at the motor end-plate. This action is antagonised by acetylcholinesterase inhibitors such as neostigmine, edrophonium and pyridostigmine.

#### Pharmacodynamic effects

The ED<sub>90</sub> (dose required to produce 90% depression of the twitch response of the thumb to stimulation of the ulnar nerve) during intravenous anaesthesia is approximately 0.3 mg/kg rocuronium bromide. The ED<sub>95</sub> in infants is lower than in adults and children (0.25, 0.35 and 0.40 mg/kg respectively).

The clinical duration (the duration until spontaneous recovery to 25% of control twitch height) with 0.6 mg/kg rocuronium bromide is 30–40 minutes. The total duration (time until spontaneous recovery to 90% of control twitch height) is 50 minutes. The mean time of spontaneous recovery of twitch response from 25 to 75% (recovery index) after a bolus dose of 0.6 mg/kg rocuronium bromide is 14 minutes. With lower dosages of 0.3–0.45 mg/kg rocuronium bromide (1 -1½ x ED<sub>90</sub>), onset of action is slower and duration of action is shorter. With high doses of 2 mg/kg, clinical duration is 110minutes.

#### Intubation during routine anaesthesia

Within 60 seconds following intravenous administration of a dose of 0.6 mg/kg rocuronium bromide (2 x ED<sub>90</sub> under intravenous anaesthesia), adequate intubation conditions can be achieved in nearly all



patients of which in 80% intubation conditions are rated excellent. General muscle paralysis adequate for any type of procedure is established within 2 minutes. After administration of 0.45 mg/kg rocuronium bromide, acceptable intubation conditions are present after 90 seconds.

#### Rapid Sequence Induction

During rapid sequence induction of anaesthesia under propofol or fentanyl/thiopental anaesthesia, adequate intubation conditions are achieved within 60 seconds in 93% and 96% of the patients respectively, following a dose of 1.0 mg/kg rocuronium bromide. Of these, 70% are rated excellent. The clinical duration with this dose approaches 1 hour, at which time the neuromuscular block can be safely reversed. Following a dose of 0.6 mg/kg rocuronium bromide, adequate intubation conditions are achieved within 60 seconds in 81% and 75% of the patients during a rapid sequence induction technique with propofol or fentanyl/thiopental, respectively.

#### Paediatric population

Mean onset time in infants and children at an intubation dose of 0.6 mg/kg is slightly shorter than in adults. Comparison within paediatric age groups shows that the mean onset time in neonates and adolescents (1 minute) is slightly longer than in infants between 28 days and 2 months inclusive infants between 3 months and 23 months inclusive and children (2-11 years) (0.4, 0.6 and 0.8 minutes, respectively). The duration of relaxation and the time to recovery tend to be shorter in children compared to infants and adults. Comparing within paediatric age groups demonstrated that mean time to reappearance of T3 was prolonged in neonates and infants between 28 days and 2 months inclusive (56.7 and 60.7 minutes, respectively) when compared to infants between 3 months and 23 months inclusive, children and adolescents (45.5, 37.6 and 42.9 minutes, respectively).

#### **Mean (SD) time to onset and clinical duration following 0.6 mg/kg rocuronium initial intubating dose\* during sevoflurane/nitrous oxide and isoflurane/nitrous oxide (maintenance) anaesthesia (Paediatric patients) PP group**

	Time to maximum block ** (min)	Time to reappearance of T3 ** (min)
Neonates (0-27 days) n=10	0.98 (0.62)	56.69 (37.04) n=9
Infants (28 days-2 months) n=11	0.44 (0.19) n=10	60.71 (16.52)
Toddler (3 months-23 months) n=28	0.59 (0.27)	45.46 (12.94) n=27
Children (2-11 years) n=34	0.84 (0.29)	37.58 (11.82)
Adolescents (12-17 years) n=31	0.98 (0.38)	42.90 (15.83) n=30

\* Dose of rocuronium administered within 5 seconds.

\*\* Calculated from the end of administration of the rocuronium intubating dose

#### Special populations

The duration of action of maintenance doses of 0.15 mg/kg rocuronium bromide might be somewhat longer under enflurane and isoflurane anaesthesia in geriatric patients and in patients with hepatic and/or renal disease (approximately 20 minutes) than in patients without impairment of excretory organ functions under intravenous anaesthesia (approximately 13 minutes) (see section 4.2). No accumulation of effect (progressive increase in duration of action) with repetitive maintenance dosing at the recommended level has been observed.

### Intensive Care Unit

Following continuous infusion in the Intensive Care Unit, the time to recovery of the train of four ratio to 0.7 depends on the level of block at the end of the infusion. After a continuous infusion for 20 hours or more the median (range) time between return of the second response to train of four stimulation and recovery of the train of four ratio to 0.7 approximates 1.5 (1-5) hours in patients without multiple organ failure and 4 (1-25) hours in patients with multiple organ failure.

### Cardiovascular surgery

In patients scheduled for cardiovascular surgery the most common cardiovascular changes during the onset of maximum block following 0.6-0.9 mg/kg Esmeron are a slight and clinically insignificant increase in heart rate up to 9% and an increase in mean arterial blood pressure up to 16% from the control values.

### Reversal of muscle relaxation

The action of rocuronium can be antagonized either by sugammadex or by acetylcholinesterase inhibitors, such as neostigmine, pyridostigmine or edrophonium. Sugammadex can be given for routine reversal or immediate reversal. Acetylcholinesterase inhibitors can be administered at reappearance of the second response (T<sub>2</sub>) of the train of four (TOF) or at the first signs of clinical recovery.

## 5.2 Pharmacokinetic Properties

After intravenous administration of a single bolus dose of rocuronium bromide the plasma concentration time course runs in three exponential phases. In normal adults, the mean (95% CI) elimination half-life is 73 (66-80) minutes, the (apparent) volume of distribution at steady state conditions is 203 (193-214) ml/kg and plasma clearance is 3.7 (3.5-3.9) ml/kg/min.

Rocuronium is excreted in urine and bile. Excretion in urine approaches 40% within 12-24 hours. After injection of a radiolabeled dose of rocuronium bromide, excretion of the radiolabel is on average 47% in urine and 43% in faeces after 9 days. Approximately 50% is recovered as the parent compound.

### Paediatric population

Pharmacokinetics of rocuronium bromide in paediatric patients (n=146) with ages ranging from 0 to 17 years were evaluated using a population analysis of the pooled pharmacokinetic datasets from two clinical trials under induction anesthesia with sevoflurane and maintenance with isoflurane/nitrous oxide anesthesia. All pharmacokinetic parameters were found to be linearly proportional to children body weight illustrated by a similar clearance (1.hr<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>). The volume of distribution (1.kg<sup>-1</sup>) and elimination half-life (h) decrease with age (years). The pharmacokinetic parameters of typical paediatrics within each age group are summarized below:

### **Estimated PK parameters (Mean [SD]) of rocuronium bromide in paediatric patients during induction anesthesia with sevoflurane and nitrous oxide and maintenance anesthesia with isoflurane/nitrous oxide.**

PK Parameters	Patient age range				
	Term newborn infants (0-27 days)	Infants (28 days to 2 months)	Toddlers (3-23 months)	Children (2-11 years)	Adolescents (12-17 years)
CL (L/kg/hr)	0.31 (0.07)	0.30 (0.08)	0.33 (0.10)	0.35 (0.09)	0.29 (0.14)
Volume of distribution (L/kg)	0.42 (0.06)	0.31 (0.03)	0.23 (0.03)	0.18 (0.02)	0.18 (0.01)
t <sub>½β</sub> (hr)	1.1 (0.2)	0.9 (0.3)	0.8 (0.2)	0.7 (0.2)	0.8 (0.3)

### Special populations

In controlled studies the plasma clearance in geriatric patients and in patients with renal dysfunction was reduced, in most studies however without reaching the level of statistical significance. In patients with hepatic disease, the mean elimination half-life is prolonged by 30 minutes and the mean plasma clearance is reduced by 1 ml/kg/min (see section 4.2).

### Intensive Care unit

When administered as a continuous infusion to facilitate mechanical ventilation for 20 hours or more, the mean elimination half-life and the mean (apparent) volume of distribution at steady state are increased. A large between patient variability is found in controlled clinical studies, related to nature and extent of (multiple) organ failure and individual patient characteristics. In patients with multiple organ failure a mean ( $\pm$  SD) elimination half-life of 21.5 ( $\pm$  3.3) hours, a (apparent) volume of distribution at steady state of 1.5 ( $\pm$  0.8) l/kg and a plasma clearance of 2.1 ( $\pm$  0.8) ml/kg/min were found (see section 4.2).

## **5.3 Preclinical safety data**

Effects in non-clinical studies were observed only at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure indicating little relevance to clinical use.

There is no proper animal model to mimic the usually extremely complex clinical situation of the ICU patient. Therefore the safety of Esmeron when used to facilitate mechanical ventilation in the Intensive Care Unit is mainly based on results obtained in clinical studies.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Sodium acetate  
Sodium chloride  
Acetic acid  
Water for injections  
No preservative has been added

### **6.2 Incompatibilities**

Physical incompatibility has been documented for Esmeron when added to solutions containing the following drugs: amphotericin, amoxicillin, azathioprine, cefazolin, cloxacillin, dexamethasone, diazepam, enoximone, erythromycin, famotidine, furosemide, hydrocortisone sodium succinate, insulin, intralipid, methohexital, methylprednisolone, prednisolone sodium succinate, thiopental, trimethoprim and vancomycin.

Esmeron must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

If Esmeron is administered via the same infusion line that is also used for other drugs, it is important that this infusion line is adequately flushed (e.g. with 0.9% NaCl) between administration of Esmeron and drugs for which incompatibility with Esmeron has been demonstrated or for which compatibility with Esmeron has not been established.

### **6.3 Shelf life**

3 years.

After dilution with infusion fluids (see section 6.6), chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 72 hours at 30°C. From a microbiological point of view, the diluted product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user/administrator and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8°C, unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

#### **6.4 Special precautions for storage**

Storage in the refrigerator (2-8 °C).

Store in the original package in order to protect from light.

The product can be stored outside the refrigerator at a temperature of up to 30 °C for a maximum of 3 months. The product may be placed in and out the refrigerator at any point(s) during the 36 month shelf life, but the total storage time outside the refrigerator must not exceed 3 months. The storage period may not exceed the labeled-shelf-life.

#### **6.5 Nature and contents of containers**

Box with 10 vials type I glass (Ph.Eu), with 50 mg of rocuronium bromide per vial

The rubber stopper of the vial does not contain latex.

#### **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

Since Esmeron does not have preservative, is recommended discard unused solution.

Compatibility studies with the following infusion fluids have been performed: In nominal concentrations of 0.5 mg/ml and 2.0 mg/ml Esmeron has been shown to be compatible with: 0.9% NaCl, 5% dextrose, 5% dextrose in saline, sterile water for injections, Lactated Ringers and Haemaccel. The solutions should be used during 24 hours after mixing. Unused solutions should be discarded. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

### **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER AND MANUFACTURER**

#### **Holder:**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem  
The Netherlands

#### **Manufacturer and primary packager:**

Siegfried Hameln GmbH  
Langes Feld 13, 31789 Hameln  
Germany

#### **Secondary packager:**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6, 5340 AB Oss  
The Netherlands

### **8. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

12/2022

**9. REFERENCE**

[https://sinaem.agemed.es/DocumentosRaefar/1994/1994061141/HH\\_FT\\_045\\_001.pdf](https://sinaem.agemed.es/DocumentosRaefar/1994/1994061141/HH_FT_045_001.pdf)