



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **1453**

BUENOS AIRES, **16 FEB. 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011087-15-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos, para el producto ZEMURON / BROMURO DE ROCURONIO, forma farmacéutica y composición: SOLUCION INYECTABLE - BROMURO DE ROCURONIO 10 mg / ml, autorizado por el Certificado Nº 45.532.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 120 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y Decreto Nº 101/15 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

UP



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1453

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 50 a 100, desglosándose de fojas 50 a 66, para la Especialidad Medicinal denominada ZEMURON / BROMURO DE ROCURONIO, forma farmacéutica y composición: SOLUCION INYECTABLE - BROMURO DE ROCURONIO 10 mg / ml, propiedad de la firma MSD ARGENTINA S.R.L., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 45.532 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente.
Cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-011087-15-1

DISPOSICIÓN Nº

mel

1.453

Dr. ROBERTO LEBE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

UP
G

PROYECTO DE PROSPECTO



16 FEB. 2016

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

ZEMURON

Bromuro de Rocuronio – 10 mg/ml

Solución Inyectable para administración intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

COMPOSICIÓN

Cada vial de 5 ml contiene:

Bromuro de rocuronio 50 mg; Acetato de sodio 10 mg; Cloruro de sodio 16,5 mg; Ácido acético hasta pH 4 30-50 mg; Agua para inyección hasta 5 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

ZEMURON (Bromuro de rocuronio) es un agente bloqueante neuromuscular no despolarizante. Miorrelajantes, agentes de acción periférica. Código ATC: M03AC09.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

MECANISMO DE ACCIÓN

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

Efectos farmacodinámicos

La ED₉₀ (dosis requerida para producir una depresión del 90% en la respuesta al estímulo único del pulgar a la estimulación del nervio ulnar) durante la anestesia intravenosa es aproximadamente de 0.3 mg.kg⁻¹ de Bromuro de rocuronio. La ED₉₅ en lactantes es más baja que en adultos y niños (0,25; 0,35 y 0,40 mg.kg⁻¹, respectivamente).


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



MSD



La duración clínica (la duración hasta la recuperación espontánea al 25% de la altura de la respuesta al estímulo único de control) con 0,6 mg.kg⁻¹ de Bromuro de rocuronio es de 30-40 minutos. La duración total (tiempo hasta la recuperación espontánea al 90% de la altura de la respuesta al estímulo único de control) es de 50 minutos. La media del tiempo de la recuperación espontánea de la respuesta al estímulo único del 25% al 75% (índice de recuperación) después de una dosis en bolo de 0,6 mg.kg⁻¹ de Bromuro de rocuronio es de 14 minutos.

Con dosis más bajas de 0,3-0,45 mg.kg⁻¹ de Bromuro de rocuronio (1-1 ½ x ED₉₀), el comienzo de acción es más lento y la duración de la acción es más corta. Con dosis altas de 2 mg.kg⁻¹, la duración clínica es de 110 minutos.

Intubación durante la anestesia de rutina


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

Secuencia de Inducción rápida

Durante la inducción de secuencia rápida de la anestesia con propofol o anestesia con fentanilo/tiopental, las condiciones adecuadas para la intubación se logran dentro de los 60 segundos en el 93% y el 96% de los pacientes, respectivamente, luego de una dosis de 1,0 mg.kg⁻¹ de Bromuro de rocuronio. De éstas, se considera que el 70% es excelente. La duración clínica con esta dosis es de alrededor de 1 hora, momento en el cual el bloqueo neuromuscular puede ser revertido en forma segura. Luego de una dosis de 0,6 mg.kg⁻¹ de Bromuro de rocuronio, se logran condiciones adecuadas para la intubación dentro de los 60 segundos en el 81% y en el 75% de los pacientes durante una técnica de inducción de secuencia rápida con propofol o fentanilo/tiopental, respectivamente.

Poblaciones pediátricas

El tiempo de comienzo medio en lactantes y niños con una dosis para intubación de 0,6 mg.kg⁻¹ es ligeramente más corto que en adultos. La duración de la relajación y el tiempo hasta la recuperación tienden a ser más cortos en niños en comparación con lactantes y adultos. La comparación dentro de grupos de edad pediátrica demostró que el tiempo medio de reaparición de T3 se prolongó en recién nacidos a término y lactantes (56,7 y 60,7 minutos, respectivamente) cuando se comparó con niños pequeños, niños y adolescentes (45,4, 37,6 y 42,9 minutos respectivamente).


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

Poblaciones geriátricas y pacientes con enfermedad hepática y/o del tracto biliar y/o enfermedad renal

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

Unidad de cuidados intensivos

Luego de la infusión continua en la Unidad de Cuidados Intensivos, el tiempo hasta la recuperación de la relación de tren de cuatro a 0.7 depende del nivel de bloqueo al final de la infusión. Luego de una infusión continua durante 20 horas o más, la mediana (rango) del tiempo entre el retorno de T_2 a la estimulación en tren de cuatro y la recuperación de la relación de tren de cuatro a 0,7 es de alrededor de 1,5 (1-5) horas en pacientes sin falla multiorgánica y de 4 (1-25) horas en pacientes con falla multiorgánica.

Cirugía cardiovascular

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

Reversión de la relajación muscular

La acción del rocuronio puede ser antagonizada por sugammadex o por inhibidores de la acetilcolinesterasa (neostigmina, piridostigmina o edrofonio). El sugammadex puede administrarse para la reversión de rutina (a 1-2 conteos post-tetánicos al momento de la reaparición de T_2) o para la reversión inmediata (3 minutos luego de la administración de rocuronio). Los inhibidores de la acetilcolinesterasa pueden ser administrados al momento de la reaparición de T_2 o ante los primeros signos de recuperación clínica.

Propiedades farmacocinéticas

Luego de la administración intravenosa de una sola dosis en bolo de Bromuro de rocuronio, el curso temporal de la concentración plasmática tiene tres fases exponenciales. En adultos sanos, la vida media de eliminación promedio (IC del 95%) es de 73 (66-80) minutos, el volumen (aparente) de distribución en condiciones de estado constante es de $203 (193-214) \text{ ml.kg}^{-1}$ y el clearance plasmático es de $3.7 (3.5-3.9) \text{ ml.kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

Ch


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
226-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Pacientes ancianos y pacientes con falla hepática y/o del tracto biliar

En estudios controlados, el clearance plasmático en pacientes ancianos y en pacientes con disfunción renal fue reducido; sin embargo, en la mayoría de los estudios no alcanzó el nivel de significancia clínica. En pacientes con enfermedad hepática, la vida media de eliminación promedio se prolonga 30 minutos y el clearance plasmático medio disminuye $1 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.

Pacientes pediátricos


Se evaluó la farmacocinética del bromuro de rocuronio en pacientes pediátricos ($n=146$) con un rango de edad de 0 a 17 años, utilizando una población de análisis agrupada de dos estudios clínicos con sevoflurano (inductor) e isoflurano/óxido nítrico (mantenimiento). Se encontró que todos los parámetros farmacocinéticos fueron lineales proporcionalmente al peso corporal ilustrados por un clearance similar ($1 \text{ hr}^{-1}.\text{kg}^{-1}$). El volumen de distribución (1 kg^{-1}) y la vida media de eliminación (h) disminuyeron con la edad (años). Los parámetros farmacocinéticos en pacientes pediátricos típicos dentro del grupo etario se resumen a continuación:

Parámetros farmacocinéticos típicos del bromuro de rocuronio en pacientes pediátricos					
Parámetro	Recién nacidos a término (0-27 días)	Bebes (28 días a 2 meses)	Niños pequeños (3-23 meses)	Niños (2-11 años)	Adolescentes (11-17 años)
Clearance ($1 \text{ hr}^{-1}.\text{kg}^{-1}$)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Volumen de Distribución al estado estacionario (1 kg^{-1})	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
Vida media de eliminación (hr)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

Unidad de cuidados intensivos

Cuando se lo administra como infusión continua para facilitar la ventilación mecánica durante 20 horas o más, la vida media de eliminación promedio y el volumen (aparente) de distribución en estado constante aumentan. En estudios clínicos controlados se halla una alta variabilidad interpaciente, relacionada con la naturaleza y la magnitud de la falla (multi) orgánica y las características del paciente individual. En pacientes con falla multiorgánica se halló una vida media de eliminación promedio ($\pm \text{SD}$) de 21,5 ($\pm 3,3$) horas, un volumen (aparente) de distribución en estado constante de $1,5 (\pm 0,8) \text{ l.kg}^{-1}$ y un clearance plasmático de $2,1 (\pm 0,8) \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.

El rocuronio se excreta en la orina y la bilis. La excreción en orina es de alrededor del 40% dentro de las 12-24 horas. Después de la inyección de una dosis radiomarcada de Bromuro de rocuronio, la excreción del producto radiomarcado promedia el 47% en orina y el 43% en heces después de 9 días. Alrededor del 50% se recupera como compuesto madre.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Datos de seguridad preclínica

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

No hay ningún modelo animal adecuado para imitar la situación extremadamente compleja del paciente de la UCI. Por lo tanto, la seguridad de ZEMURON cuando es utilizado para facilitar la ventilación mecánica en la Unidad de Cuidados Intensivos se basa principalmente en los resultados obtenidos en estudios clínicos.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

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

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

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

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

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

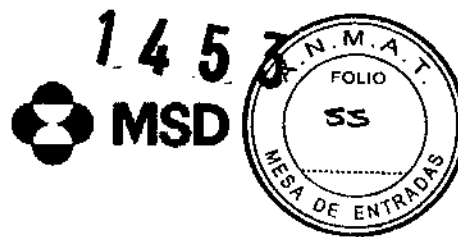

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



PROYECTO DE PROSPECTO



Procedimientos quirúrgicos

Intubación traqueal

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

Para el uso del Bromuro de rocuronio durante la inducción de secuencia rápida de la anestesia en pacientes sometidas a cesárea, (ver "Embarazo y Lactancia").

Dosis más elevadas

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

Dosis de mantenimiento

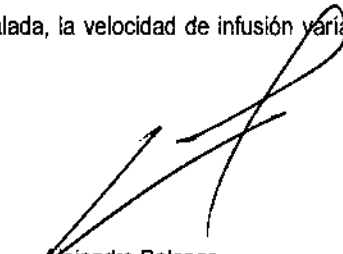
La dosis de mantenimiento recomendada es de $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$ de Bromuro de rocuronio; en el caso de anestesia inhalada prolongada, se deberá disminuir la dosis a $0,075\text{-}0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ de Bromuro de rocuronio. Las dosis de mantenimiento deberán ser administradas preferentemente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

Infusión continua

Si el Bromuro de rocuronio se administra como infusión continua, se recomienda administrar una dosis de carga de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ de Bromuro de rocuronio y, cuando el bloqueo neuromuscular comienza a recuperarse, iniciar la administración mediante infusión. La velocidad de infusión deberá ajustarse para mantener la respuesta al estímulo único en el 10% de la respuesta al estímulo único de control o para mantener 1 a 2 respuestas a la estimulación en tren de cuatro. En adultos bajo anestesia intravenosa, la velocidad de infusión requerida para mantener el bloqueo neuromuscular en este nivel oscila de $0,3$ a $0,6 \text{ mg.kg}^{-1} .\text{h}^{-1}$ y bajo anestesia inhalada, la velocidad de infusión varía de $0,3$ a $0,4$


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

Ca

PROYECTO DE PROSPECTO



$\text{mg.kg}^{-1} . \text{h}^{-1}$. Se recomienda un monitoreo continuo del bloqueo neuromuscular debido a que los requisitos de velocidad de infusión varían de un paciente a otro y según el método anestésico utilizado.

Pacientes pediátricos

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

Para la infusión continua en pacientes pediátricos, las velocidades de infusión son idénticas a las utilizadas en adultos, excepto en los niños, que podrían requerir velocidades de infusión más altas. En niños se recomiendan las mismas velocidades de infusión iniciales que en adultos, las cuales deberán ser ajustadas para mantener la respuesta al estímulo único al 10% de la altura del estímulo único de control o para mantener 1 ó 2 respuestas a la estimulación en tren de cuatro durante el procedimiento.

No existen datos suficientes que respalden las recomendaciones de dosis para el uso de Bromuro de rocuronio en neonatos (0-1 mes).

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

Ancianos y pacientes con enfermedad hepática y/o biliar y/o insuficiencia renal

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

Pacientes con sobrepeso y obesos

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Procedimientos en cuidados intensivos

Intubación traqueal

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

Dosis de mantenimiento

Se recomienda utilizar una dosis de carga inicial de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ de Bromuro de rocuronio, seguida de una infusión continua en cuanto la altura de la respuesta al estímulo único se recupere al 10% o ante la reaparición de 1 a 2 estímulos únicos a la estimulación en tren de cuatro. La dosis siempre deberá ser titulada de acuerdo con el efecto en el paciente individual. La velocidad de infusión inicial recomendada para el mantenimiento de un bloqueo neuromuscular del 80 – 90% (1 a 2 estímulos únicos a la estimulación en TOF) en pacientes adultos es de $0,3 - 0,6 \text{ mg.kg}^{-1} .\text{h}^{-1}$ durante la primera hora de administración, que será necesario disminuir durante las 6 – 12 horas siguientes, de acuerdo con la respuesta individual. A partir de allí, los requisitos de dosis individuales se mantienen relativamente constantes.

En estudios clínicos controlados se ha hallado una amplia variedad interpaciente en las tasas de infusión por hora, con velocidades de infusión medias por hora que variaron de $0,2 - 0,5 \text{ mg.kg}^{-1} .\text{h}^{-1}$ según la naturaleza y el grado de falla(s) orgánica(s), de la medicación concomitante y de las características del paciente individual. Para brindar un control óptimo al paciente individual se recomienda firmemente el monitoreo de la transmisión neuromuscular. Se ha investigado la administración durante un período de hasta 7 días.

Poblaciones especiales

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

Administración


ZEMURON se administra por vía intravenosa ya sea como inyección en bolo o como infusión continua (Ver "Instrucciones de Uso/Manipulación").

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO

Debido a que ZEMURON causa parálisis de los músculos respiratorios, en pacientes tratados con esta droga es obligatoria la asistencia respiratoria hasta que se restaure la respiración espontánea adecuada. Al igual que con todos los agentes bloqueadores neuromusculares, es


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balónas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



importante prever dificultades durante la intubación, en particular cuando se lo utiliza como parte de una técnica de inducción de secuencia rápida. En caso de presentarse dificultades en la intubación, resultando en la necesidad clínica de la reversión inmediata del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio, se debe considerar el uso de sugammadex.

Al igual que con otros agentes bloqueadores neuromusculares, se ha informado curarización residual para ZEMURON. Con el fin de prevenir las complicaciones causadas por la curarización residual, se recomienda realizar la extubación sólo después de que el paciente se haya recuperado del bloqueo neuromuscular de manera suficiente. También se deberán considerar otros factores que podrían causar curarización residual después de la extubación en la fase postoperatoria (como por ejemplo interacciones farmacológicas o la condición del paciente). Si no se los utiliza como parte de la práctica clínica estándar, se deberá considerar el uso de un agente de reversión, especialmente en aquellos casos en los cuales la curarización residual es más probable.

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

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

Con frecuencia se ha informado miopatía después de la administración a largo plazo de agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes en la UCI combinados con tratamiento con corticoesteroides. Por lo tanto, en pacientes que reciben tanto agentes bloqueadores neuromusculares como corticoesteroides, el período de uso del agente bloqueador neuromuscular deberá ser lo más limitado posible. Si se utiliza suxametonio para la intubación, la administración de ZEMURON se deberá postergar hasta que el paciente se haya recuperado clínicamente del bloqueo neuromuscular inducido con suxametonio.

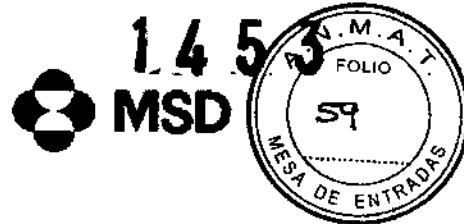

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balnas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



PROYECTO DE PROSPECTO



Las siguientes condiciones pueden influir sobre la farmacocinética y/o la farmacodinamia de ZEMURON:

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

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

Tiempo de circulación prolongado

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

Enfermedad neuromuscular

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

Hipotermia


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

Obesidad


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

Quemaduras

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

1453



MSD



PROYECTO DE PROSPECTO

Condiciones que pueden aumentar los efectos de ZEMURON

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

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

Efecto de otros fármacos sobre ZEMURON

Aumento del efecto

- Los anestésicos volátiles halogenados potencian el bloqueo neuromuscular de ZEMURON. El efecto sólo se observa con las dosis de mantenimiento (ver "Posología y modo de Administración"). También se podría inhibir la reversión del bloqueo con inhibidores de la anticolinesterasa.
- Después de la intubación con suxametonio (ver "Advertencias y precauciones especiales de uso")
- El uso concomitante a largo plazo de corticoesteroides y ZEMURON en la UCI puede causar prolongación del bloqueo neuromuscular o miopatía (ver "Advertencias y precauciones especiales de uso" y "Efectos no deseados").

Otras drogas

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

Se ha informado recurarización después de la administración postoperatoria de antibióticos aminoglucósidos, lincosamida, polipéptidos y acilamino-penicilina, quinidina y sales de magnesio (ver "Advertencias y precauciones especiales de uso").

Disminución del efecto

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


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

GH

PROYECTO DE PROSPECTO



Efecto variable

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

Efecto de ZEMURON sobre otras drogas

La combinación de ZEMURON con lidocaína puede causar un comienzo de acción más rápido de la lidocaína.

Pacientes pediátricos: No se han llevado a cabo estudios formales de interacción. Se deben tomar en cuenta las interacciones y las advertencias y precauciones de uso mencionadas para los adultos

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo


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

Cesárea

En pacientes sometidas a cesárea, ZEMURON puede ser utilizado como parte de una técnica de inducción de secuencia rápida, siempre que no se prevean dificultades de intubación y se administre un anestésico en dosis suficiente o luego de facilitar la intubación con succinilcolina. Se ha demostrado que ZEMURON, administrado en dosis de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$, es seguro en parturientas sometidas a cesárea. ZEMURON no afecta el puntaje de Apgar, el tono muscular fetal ni la adaptación cardiorrespiratoria. A partir de muestras de sangre de cordón umbilical se observa que sólo existe limitada transferencia placentaria del Bromuro de rocuronio, la cual no produjo ningún efecto adverso clínico en el neonato.

Nota 1: se han investigado dosis de $1,0 \text{ mg.kg}^{-1}$ durante la inducción de secuencia rápida de la anestesia, pero no en pacientes sometidas a cesárea. Por lo tanto, sólo se recomienda una dosis de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ en este grupo de pacientes.

Nota 2: La reversión del bloqueo neuromuscular inducido por los agentes bloqueadores neuromusculares puede estar inhibida o ser insatisfactoria en pacientes que reciben sulfato de magnesio por toxemia del embarazo debido a que las sales de magnesio intensifican el


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



bloqueo neuromuscular. Por lo tanto, la dosis de ZEMURON deberá ser reducida y titulada según la respuesta al estímulo único en estas pacientes.

Lactancia

Se desconoce si ZEMURON se excreta en la leche materna humana. Los estudios realizados en animales han demostrado niveles insignificantes de ZEMURON en la leche materna. Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto ni el desarrollo posnatal. ZEMURON sólo deberá ser administrado a mujeres en periodo de lactancia cuando el médico actuante determine que los beneficios compensan los riesgos.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y EL USO DE MAQUINARIAS

No se recomienda el manipular maquinaria potencialmente peligrosa o conducir vehículos durante las 24 horas siguientes a la recuperación completa de la acción bloqueante neuromuscular de ZEMURON.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas al fármaco que ocurren con más frecuencia incluyen dolor/reacción en el sitio de inyección, cambios en los signos vitales y prolongación del bloqueo neuromuscular. Las reacciones adversas al fármaco serias informadas con mayor frecuencia durante la vigilancia postmarketing son "reacciones anafilácticas y anafilactoides" y síntomas asociados. Ver también las explicaciones a continuación de la tabla.

Clasif. Sistema-órgano MedDRA	Término preferido ^a	
	Poco común/rara ^b (<1/100, >1/10000)	Muy rara (<1/10000)
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad Reacción anafiláctica Reacción anafilactoide Shock anafiláctico Shock anafilactoide
Trastornos del sistema nervioso		Parálisis flácida

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Baionas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



PROYECTO DE PROSPECTO

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

MedDRA versión 8.1

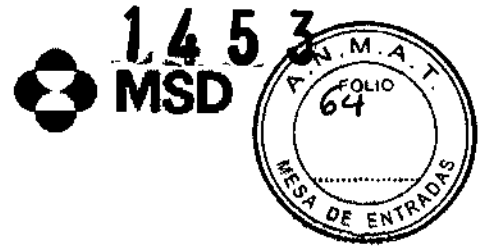
- ^a Las frecuencias son estimados obtenidos de los informes de vigilancia posmarketing y de datos de la literatura general
- ^b Los datos de vigilancia posmarketing no pueden proporcionar cifras de incidencia precisas. Por esa razón, la frecuencia de notificación se dividió en dos en lugar de en cinco categorías.
- ^c Después del uso a largo plazo en la UCI.

Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Anafilaxis

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

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

En los estudios clínicos sólo se observó un ligero aumento en los niveles plasmáticos de histamina después de la administración en bolo rápida de 0,3-0,9 mg.kg⁻¹ de Bromuro de rocuronio.

Bloqueo neuromuscular prolongado

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

Miopatía

Se ha informado miopatía después del uso de varios agentes bloqueadores neuromusculares en la UCI combinados con corticoesteroides (ver "Advertencias y precauciones especiales de uso").

Reacciones locales en el sitio de inyección

Durante la inducción de secuencia rápida de la anestesia se ha informado dolor en el sitio de inyección, especialmente cuando el paciente aún no ha perdido totalmente el conocimiento y en particular cuando se usa propofol como agente de inducción. En los estudios clínicos se observó dolor en el sitio de inyección en el 16% de los pacientes sometidos a inducción de secuencia rápida de la anestesia con propofol y en menos del 0,5% de los pacientes sometidos a inducción de secuencia rápida de la anestesia con fentanilo y tiopental.

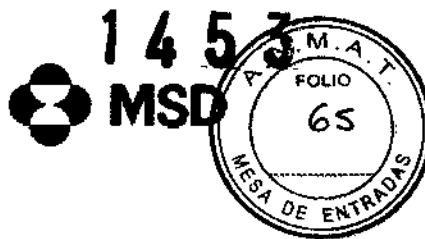
Pacientes pediátricos: Un meta-análisis de 11 estudios clínicos en pacientes pediátricos (n=704) con bromuro de rocuronio (hasta 1 mg/Kg) mostró que se identificó como evento adverso a la taquicardia con una frecuencia del 1,4%.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 **Confidencial**


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



SOBREDOSIS

En el caso de sobredosis y bloqueo neuromuscular prolongado, el paciente deberá continuar recibiendo asistencia respiratoria mecánica y sedación. Al inicio de la recuperación espontánea se deberá administrar un inhibidor de la acetilcolinesterasa (por ej. Neostigmina, edrofonio, piridostigmina) en dosis adecuadas. Cuando la administración de un inhibidor de la acetilcolinesterasa no revierte los efectos neuromusculares de ZEMURON, se debe continuar con la ventilación hasta la restauración de la respiración espontánea. Las dosis repetidas de un inhibidor de la acetilcolinesterasa pueden ser peligrosas.

En estudios realizados en animales, no se observó depresión severa de la función cardiovascular que finalmente produjera un colapso cardíaco hasta que se administró una dosis acumulativa de $750 \times ED_{90}$ (135 mg.kg^{-1} de Bromuro de rocuronio).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros de toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS (011) 4654-6648/4658-7777

INCOMPATIBILIDADES

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

ZEMURON no debe ser mezclado con otros productos medicinales, excepto los mencionados en el punto "Instrucciones de uso/manipulación".

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

CONDICIONES ESPECIALES DE ALMACENAMIENTO

ZEMURON debe conservarse entre 2° y 8° C. ZEMURON puede conservarse fuera de la heladera a una temperatura de hasta 30° C durante 12 semanas como máximo. Una vez fuera de la heladera no debe volverse a conservar en frío.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

| PROYECTO DE PROSPECTO |

INSTRUCCIONES DE USO/MANIPULACION

Se han realizado estudios de compatibilidad con los siguientes líquidos para infusión. En concentraciones nominales de 0.5 mg/ml y 2.0 mg/ml se ha demostrado que ZEMURON es compatible con: NaCl al 0.9%, dextrosa al 5%, dextrosa al 5% en solución salina, agua estéril para inyección, solución Ringer lactato y Hemacel. La administración deberá comenzar inmediatamente después de hecha la mezcla y deberá completarse dentro de las 24 horas. Las soluciones no utilizadas deberán ser desechadas.

PRESENTACIONES

ZEMURON 50 mg ~ 5ml

Caja con 10 viales, conteniendo 50 mg de Bromuro de rocuronio

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado W 45.532

Fabricado por: NV Organon -KloDsterstraal6-0ss -HOLANDA

INDUSTRIA HOLANDESA

Importado y comercializado en Argentina por: MSD Argentina S.R.L. Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Representante en Uruguay: Cia. Cibeles S.A. 12 de diciembre 767, Montevideo. D.T.Q.F. Carolina Harley. Reg MSP W..

Venta bajo receta profesional.

Importado y comercializado en Paraguay por: Sidus S.A. Capitán Patricio Oviedo 177, Asunción. Regente: Alejandro Siemazko, Farmacéutico.

Reg. Prol.: 2948. Esp. Med. autorizada por el MSPyBS. Reg. San. W..

En caso de intoxicación concurrir al hospital más cercano o al Centro de Emergencias Médicas, Avda. Gral. Santos el Teodoro S. Mongelós.

Tel: 204-800.

Última revisión ANMAT: ...

S-CCDS-MK8085-S0i-122014