

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Esmeron 10 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 10 mg rokuronijevega bromida. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje ali infundiranje
brezbarvna do bledo rumeno rjava vodna raztopina
pH: 3,8 - 4,2

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Esmeron je indicirano za odrasle in pediatrične bolnike (od donošenih novorojenčkov do mladostnikov [0 do < 18 let]), kot dodatek splošni anesteziji za olajšanje trahealne intubacije med načrtovanim uvajanjem v anestezijo in za relaksacijo skeletnih mišic med operacijo. Pri odraslih je zdravilo Esmeron indicirano tudi za olajšanje trahealne intubacije med hitrim uvajanjem v anestezijo in kot dodatek za olajšanje intubacije in umetnega predihavanja na oddelku za intenzivno nego (OIN).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Kot druge mišične relaksante sme tudi zdravilo Esmeron dajati le izkušen zdravnik oziroma mora dajanje potekati pod nadzorom izkušenega zdravnika, ki pozna delovanje in uporabo teh zdravil.

Kot pri drugih mišičnih relaksantih je treba odmerek zdravila Esmeron individualno prilagoditi vsakemu bolniku. Pri določanju odmerka je potrebno upoštevati metodo anestezije in predvideno trajanje operacije, način sedacije in predvideno trajanje umetnega predihavanja, možne medsebojne interakcije z drugimi zdravili, ki se uporabljajo istočasno, kakor tudi stanje bolnika.

Za spremljanje zavore živčnomišičnega prenosa in njenega popuščanja je priporočljivo merit stopnjo mišične relaksacije.

Inhalacijski anestetiki okrepijo učinke mišične relaksacije zdravila Esmeron. Ta okrepitev postane klinično pomembna med anestezijo, ko hlapljivi anestetiki dosežejo tkivne koncentracije, ki so potrebne za medsebojno delovanje. Zaradi tega je potrebna prilagoditev odmerjanja zdravila Esmeron - dajanje manjših vzdrževalnih odmerkov v daljših intervalih ali pa v smislu uporabljanja manjših infuzijskih hitrosti zdravila Esmeron med dolgo trajajočimi postopki (več kot eno uro) pod inhalacijsko anestezijo (glejte poglavje 4.5).

Pri odraslih bolnikih lahko naslednja priporočila služijo kot splošne smernice pri odmerjanju za trahealno intubacijo in mišično relaksacijo pri kratkotrajnih ali dolgotrajnih kirurških posegih ter za uporabo na oddelku za intenzivno nego.

Kirurški posegi

Trahealna intubacija

Standardni odmerek za intubacijo ob uvajanju v anestezijo za načrtovane posege je $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ rokuronijevega bromida; primerni pogoji za intubacijo se vzpostavijo v 60 sekundah pri skoraj vseh bolnikih. Odmerek $1,0 \text{ mg.kg}^{-1}$ rokuronijevega bromida se priporoča za olajšanje pogojev trahealne intubacije med hitrim uvajanjem v anestezijo; primerni pogoji za intubacijo se vzpostavijo v 60 sekundah pri skoraj vseh bolnikih. Če je odmerek $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ rokuronijevega bromida uporabljen za hitro uvajanje v anestezijo, je priporočljivo bolnika intubirati 90 sekund po dajanju rokuronijevega bromida.

Za uporabo rokuronijevega bromida med hitrim uvajanjem v anestezijo pri bolnicah s carskim rezom glejte poglavje 4.6.

Večji odmerki

Če obstaja pri posameznih bolnikih razlog za izbiro večjih odmerkov, so bili med kirurškimi posegi uporabljeni začetni odmerki do 2 mg.kg^{-1} rokuronijevega bromida, pri čemer niso opazili neželenih učinkov na srce in ožilje. Pri uporabi tako velikih odmerkov rokuronijevega bromida se skrajša čas do nastopa njegovega delovanja, sam čas delovanja pa se podaljša (glejte poglavje 5.1).

Vzdrževalno odmerjanje

Priporočeni vzdrževalni odmerek je $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$ rokuronijevega bromida; pri dolgotrajni inhalacijski anesteziji ga je treba zmanjšati na $0,075 - 0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ rokuronijevega bromida. Najbolje bi bilo, da se vzdrževalni odmerki dajejo takrat, ko se moč kontrakcije mišice povrne na 25 % kontrolne vrednosti ali kadar so prisotni 2 ali 3 odzivi na niz štirih stimulacij.

Neprekinjena infuzija:

Kadar dajemo rokuronijev bromid z neprekinjeno infuzijo, je priporočljivo dati začetni odmerek $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ rokuronijevega bromida in nadaljevati z dajanjem v infuziji, ko začne mišična relaksacija popuščati. Hitrost infundiranja je potrebno prilagajati tako, da bo ohranjena maksimalna kontrakcija mišice na 10 % kontrolne vrednosti ali da se vzdržujeta 1 do 2 odziva na niz štirih stimulacij. Pri odraslih v intravenski anesteziji je za vzdrževanje takšnega nivoja mišične relaksacije potrebna hitrost infuzije od $0,3 - 0,6 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, medtem ko pri inhalacijski anesteziji hitrost infuzije znaša od $0,3 - 0,4 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$. Priporočljivo je neprekinjeno merjenje stopnje mišične relaksacije, saj so zahteve glede hitrosti infuzije od bolnika do bolnika različne in so odvisne tudi od uporabljene anestetične metode.

Pediatrična populacija

Pri novorojenčkih (0 - 27 dni), dojenčkih (28 dni – 2 mesecev), malčkih (3 - 23 mesecev), otrocih (2 - 11 let) in mladostnikih (12 - 17 let) sta priporočeni odmerek za intubacijo ob uvajanju v anestezijo za načrtovani poseg ter vzdrževalni odmerek podobna kot pri odraslih.

Vendar pa bo učinek posameznega odmerka za intubacijo daljši pri novorojenčkih in dojenčkih kot pri otrocih (glejte poglavje 5.1).

Za neprekinjeno infuzijo v pediatriji so hitrosti infundiranja, razen pri otrocih (2 – 11 let), enake kot pri odraslih. Pri otrocih, starih 2 do 11 let, so lahko potrebne večje hitrosti infundiranja.

Tako se pri otrocih (2 – 11 let) priporočajo enake začetne hitrosti infundiranja kot pri odraslih in te je potem treba prilagajati tako, da bo ohranjena maksimalna kontrakcija mišice na 10 % kontrolne vrednosti ali da se vzdržujeta 1 do 2 odziva na niz štirih stimulacij med posegom.

Izkušnje z rokuronijevim bromidom za hitro uvajanje v anestezijo pri pediatrični populaciji so omejene. Uporaba rokuronijevega bromida se zato ne priporoča za olajšanje pogojev hitrega uvajanja v anestezijo pri pediatrični populaciji.

Starostniki in bolniki z boleznimi jeter in/ali žolčnika in žolčevodov ter/ali okvaro ledvic:

Standardni odmerek za intubacijo pri starostnikih in pri tistih z boleznijo jeter in/ali boleznimi žolčnika in žolčevodov ter/ali okvaro ledvic med rutinsko anestezijo je $0,6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ rokuronijevega bromida. Odmerek $0,6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ je potrebno predvideti za hitro uvajanje v anestezijo pri bolnikih, pri katerih se predvideva podaljšano trajanje delovanja. Ne glede na uporabljeno tehniko anestezije je za te bolnike priporočen vzdrževalni odmerek $0,075 - 0,1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ rokuronijevega bromida, priporočena hitrost infundiranja pa je od $0,3 - 0,4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ (glejte Nепrekinjena infuzija). (Glejte tudi poglavje 4.4.)

Bolniki s preveliko telesno maso in debeli bolniki

Kadar ga uporabljamo pri bolnikih s preveliko telesno maso ali pri debelih bolnikih (opredeljeno kot bolniki s telesno maso 30 % ali več nad idealno telesno maso) morajo biti odmerki zmanjšani, upoštevajoč idealno telesno maso.

Postopki intenzivne nege

Trahealna intubacija

Za trahealno intubacijo se morajo uporabljati isti odmerki kot so opisani zgoraj, pri kirurških posegih.

Vzdrževalno odmerjanje

Priporočljiva je uporaba začetnega odmerka $0,6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ rokuronijevega bromida, ki mu sledi neprekinjena infuzija, kakor hitro se maksimalna moč kontrakcije mišice povrne na 10 % ali ob pojavu 1 do 2 odzivov na niz štirih stimulacij. Odmerek mora biti vedno titriran tako, da učinkuje na posameznega bolnika. Priporočena začetna hitrost infundiranja za vzdrževanje 80 – 90 % mišične relaksacije (1 do 2 odziva na niz štirih stimulacij - TOF stimulaciji) pri odraslih bolnikih v prvi uri dajanja znaša od $0,3 - 0,6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ in jo je v naslednjih 6 – 12 urah potrebno zmanjšati, glede na individualni odziv. Po tem ostajajo potrebe po individualnih odmerkih relativno konstantne.

V kontrolnih kliničnih raziskavah so bile med bolniki ugotovljene velike razlike v hitrosti infundiranja na uro. Srednje vrednosti hitrosti infundiranja na uro so variirale med $0,2$ in $0,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, odvisno od narave in obsega odpovedi organa(ov), sočasne medikacije in bolnikovih individualnih značilnosti. Za optimalno kontrolo posameznih bolnikov je zelo priporočljivo merjenje stopnje mišične relaksacije. Raziskano je dajanje do 7 dni.

Posebne skupine bolnikov

Dajanje zdravila Esmeron ni priporočljivo za olajšanje umetnega predihavanja pri pediatričnih bolnikih in starostnikih na intenzivni negi zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila.

Način uporabe

Zdravilo Esmeron se uporablja intravensko v obliki bolus injekcije ali pa kot neprekinjena infuzija (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na rokuronij ali bromidni ion ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ker zdravilo Esmeron povzroča paralizo respiratornih mišic, je za bolnike, ki jih zdravimo s tem zdravilom, obvezna dihalna podpora, dokler se ponovno ne vzpostavi zadovoljivo spontano dihanje. Pomembno je, da kot pri vseh drugih mišičnih relaksantih, tudi pri tem predvidimo težave z intubacijo, še posebej kadar ga uporabljamo kot del tehnike hitrega uvajanja v anestezijo. V primeru težav z intubacijo, ki vodijo do klinične potrebe po takojšnji odpravi mišične relaksacije, dosežene z rokuronijem, premislite, ali bi bila primerna uporaba sugamadexsa.

Kot pri drugih živčnomišičnih blokatorjih so tudi pri zdravilu Esmeron poročali o rezidualni relaksaciji. Da bi preprečili zaplete, ki nastanejo kot posledica rezidualne relaksacije, priporočamo, da prenehate z dihalno podporo in ekstubirate bolnika šele, ko mišična relaksacija pri bolniku dovolj popusti. Pri starostnikih (starih 65 let ali več) lahko obstaja večje tveganje za pojav rezidualne mišične relaksacije. Upoštevati morate tudi druge dejavnike, ki bi lahko povzročili rezidualno relaksacijo po odstranitvi tubusa v pooperativnem obdobju (na primer medsebojno delovanje z zdravili ali stanje bolnika). Po potrebi uporabite sugamadeks ali inhibitorje acetilholinesteraze za izničenje učinka mišičnega relaksanta, še posebej v tistih primerih, ko je verjetnost za rezidualno relaksacijo večja, če ga že ne uporabljate v okviru standardne klinične prakse.

Po uporabi mišičnih relaksantov lahko nastopijo anafilaktične reakcije. Vedno morate uvesti previdnostne ukrepe za zdravljenje tovrstnih reakcij. Še posebej v primeru, če je imel bolnik že kdaj anafilaktično reakcijo na mišične relaksante, morate uvesti posebne previdnostne ukrepe, saj so poročali o navzkrižnih alergijskih reakcijah na mišične relaksante.

Na splošno pa je bila po dolgotrajni uporabi mišičnih relaksantov na oddelku za intenzivno nego opažena podaljšana paraliza in/ali oslABLjenost skeletnih mišic. Da bi lahko preprečili možno podaljšanje mišične relaksacije in/ali preveliko odmerjanje, je v času uporabe mišičnih relaksantov zelo priporočljivo merjenje stopnje mišične relaksacije. Poleg tega pa bi bolniki morali prejemati ustrezno analgezijo in sedacijo. Nadalje bi morali biti mišični relaksanti titrirani tako, da bi učinkovali na posamezne bolnike, pod nadzorom izkušenih kliničnih zdravnikov, ki so seznanjeni z njihovim delovanjem, kakor tudi z ustreznimi tehnikami nadzora mišične relaksacije.

Po dolgotrajni uporabi nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov in kortikosteroidov na oddelkih za intenzivno nego so pogosto poročali o miopatiji. Pri bolnikih, ki prejemajo mišične relaksante in kortikosteroide sočasno, mora biti trajanje uporabe mišičnih relaksantov čim bolj omejeno.

Če se za intubacijo uporablja suksametonij, je treba dajanje zdravila Esmeron odložiti za toliko časa, da bolnik klinično okreva od mišične relaksacije, povzročene s suksametonijem.

Ker se rokuronijev bromid vedno uporablja z drugimi zdravili in ker med anestezijo tudi kljub odsotnosti znanih sprožilnih dejavnikov obstaja tveganje za maligno hipertermijo, morajo biti zdravniki pred uvedbo anestezije seznanjeni z zgodnjimi simptomi, potrditveno diagnozo in zdravljenjem maligne hipertermije. Študije na živalih so pokazale, da rokuronijev bromid ni sprožilni dejavnik za maligno hipertermijo. V času trženja zdravila Esmeron so opazili redke primere maligne hipertermije; vendar vzročna povezanost ni bila dokazana.

Na farmakokinetiko in/ali farmakodinamiko zdravila Esmerona lahko vplivajo naslednja stanja:

Bolezni jeter in/ali bolezni žolčnika in žolčnih izvodil ter bolezni ledvic

Ker se rokuronij izloča v urin in žolč, ga je potrebno uporabljati s previdnostjo pri bolnikih s klinično pomembnimi boleznimi jeter in/ali boleznimi žolčnika in žolčnih izvodil ter/ali okvaro ledvic. Pri teh skupinah bolnikov je bilo pri odmerku 0,6 mg.kg⁻¹ rokuronijevega bromida opaženo podaljšano delovanje.

Podaljšan cirkulacijski čas

Stanja, povezana s podaljšanim cirkulacijskim časom, kot so bolezni srca in ožilja, starost in prisotnost edemov, katerih rezultat je povečan obseg distribucije, lahko prispevajo k počasnejšemu nastopu delovanja. Tudi dolžina delovanja je lahko podaljšana zaradi zmanjšanega plazemskega očistka.

Živčnomišične bolezni

Kot druge mišične relaksante je tudi zdravilo Esmeron potrebno uporabljati izjemno previdno pri bolnikih z živčnomišično boleznijo ali po poliomielitisu, saj se v teh primerih odziv na mišične relaksante lahko pomembno spremeni. Obseg in smer te spremembe lahko zelo variirata. Pri bolnikih z miastenijo gravis ali miastenijskim (Eaton-Lambert) sindromom imajo lahko majhni odmerki zdravila Esmeron globoke učinke, zato mora biti zdravilo Esmeron titrirano v skladu z odzivom.

Hipotermija

Pri operaciji pod hipotermičnimi pogoji se učinek mišične relaksacije zdravila Esmeron poveča, trajanje pa podaljša.

Debelost

Tako kot pri drugih mišičnih relaksantih, se lahko tudi pri zdravilu Esmeron izkazuje podaljšano trajanje in podaljšano spontano okrevanje debelih bolnikov, kadar so dani odmerki preračunani na dejansko telesno maso.

Opekline

Znano je, da se pri bolnikih z opeklinami razvije odpornost na nedepolarizirajoče mišične relaksante. Priporočljivo je, da se odmerek titrira na odziv.

Stanja, ki lahko povečajo učinek zdravila Esmeron

Hipokaliemija (npr. po hudem bruhanju, driski in diuretični terapiji), hipermagneziemija, hipokalcemija (po obsežnih transfuzijah), hipoproteinemija, dehidracija, acidoza, hiperkapnija, kaheksija.

Hude elektrolitske motnje, spremenjen pH krvi ali dehidracijo je torej potrebno korigirati, kadar je le mogoče.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Za naslednja zdravila se je izkazalo, da vplivajo na obseg in/ali trajanje delovanja nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov.

Učinki drugih zdravil na zdravilo Esmeron

Povečan učinek

- Halogenirani hlapni anestetiki okrepijo zavoro živčnomišičnega prenosa zdravila Esmeron. Ta učinek pa postane viden šele pri vzdrževalnem odmerjanju (glejte poglavje 4.2). Tudi izničenje učinka mišične relaksacije z zaviralci acetilholinesteraze je lahko zavrto.
- Po intubaciji s suksametonijem (glejte poglavje 4.4).
- Dolgotrajna sočasna uporaba kortikosteroidov in zdravila Esmeron na oddelku za intenzivno nego lahko povzroči podaljšano trajanje mišične relaksacije ali miopatijo (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Druga zdravila

- antibiotiki: aminoglikozidi, linkozamid in polipeptidni antibiotiki, acilamino-penicilinski antibiotiki.
- diuretiki, kinidin in njegov izomer kinin, magnezijeve soli, blokatorji kalcijevih kanalov, litijeve soli, lokalni anestetiki (lidokain i.v., bupivakain epiduralno) in akutna uporaba fenitoina ali antagonistov adrenergičnih receptorjev β .

Po postoperativni uporabi aminoglikozidov, linkozamida, polipeptida in acilaminopenicilinskih antibiotikov, kinidina, kinina in magnezijevih soli so poročali o povrnitvi mišične relaksacije (glejte poglavje 4.4).

Zmanjšan učinek

- predhodno dolgotrajno zdravljenje s fenitoinom ali karbamazepinom.

- zaviralci proteaze (gabeksat, ulinastatin).

Spremenljiv učinek

- Uporaba drugih nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov z zdravilom Esmeron lahko povzroči zmanjšanje ali okrepitev mišične relaksacije, odvisno od vrstnega reda uporabe in uporabljenega mišičnega relaksanta.
- Kadar ga dajemo po zdravilu Esmeron lahko suksametonij poveča ali zmanjša mišično relaksacijo, ki jo povzroča zdravilo Esmeron.

Učinek zdravila Esmeron na druga zdravila

Zdravilo Esmeron, uporabljeno sočasno z lidokainom, lahko povzroči hitrejši začetek delovanja lidokaina.

Pediatrična populacija

Formalnih raziskav medsebojnega delovanja niso izvedli. Zgoraj omenjene interakcije za odrasle in njihova posebna opozorila in previdnostne ukrepe (glejte poglavje 4.4) je treba upoštevati tudi pri pediatričnih bolnikih.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za rokuronijev bromid ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. Raziskave na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali razvoj po rojstvu. Pri predpisovanju zdravila Esmeron nosečnicam je potrebna previdnost.

Carski rez

Pri bolnicah s carskim rezom se zdravilo Esmeron lahko uporabi kot del tehnike za hitro uvajanje v anestezijo, vendar pod pogojem, da ni pričakovati nobenih težav z intubacijo in da je dan zadosten odmerek anestetika ali po intubaciji, ki jo je olajšal suksametonij. Dokazano je, da je zdravilo Esmeron, dan v odmerku $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$, varen za porodnice s carskim rezom. Zdravilo Esmeron ne vpliva na oceno po Apgarju, mišični tonus fetusa, niti na kardiorespiratorno adaptacijo. Iz krvnega vzorca popkovine je razvidno, da pride samo do omejenega prenosa rokuronijevega bromida preko placente, kar ne vodi v opazne klinične neželene učinke pri novorojenčku.

Opomba 1: odmerki $1,0 \text{ mg.kg}^{-1}$ so bili raziskani med hitrim uvajanjem v anestezijo, vendar ne pri bolnicah s carskim rezom. Pri tej skupini bolnikov je torej priporočljiv le odmerek $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$.

Opomba 2: popustitev delovanja mišičnega relaksanta, je lahko zavrta ali nezadovoljiva pri bolnicah, ki dobivajo magnezijeve soli zaradi toksemije v nosečnosti, saj magnezijeve soli okrepijo mišično relaksacijo. Pri teh bolnicah torej morajo biti odmerki zdravila Esmeron zmanjšani in titrirani glede na maksimalno kontrakcijo mišice po stimulaciji.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Esmeron izloča v materino mleko. Raziskave na živalih so pokazale nepomembne koncentracije zdravila Esmeron v materinem mleku. Zdravilo Esmeron se sme dati doječim ženskam samo, kadar lečeči zdravnik odloči, da koristi odtehtajo tveganja. Po prejemu enkratnega odmerka se priporoča, da ženska ne doji pet razpolovnih časov izločanja rokuronija, kar znaša približno 6 ur.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ker se zdravilo Esmeron uporablja kot dodatek k splošni anesteziji, morate pri izvenbolnišničnih bolnikih upoštevati običajne previdnostne ukrepe po splošni anesteziji.

4.8 Neželeni učinki

Med najpogostejše neželene učinke sodijo bolečine/reakcija na mestu injiciranja, spremembe vitalnih znakov in podaljšana mišična relaksacija. Najpogosteje prijavljeni neželeni učinki v okviru postmarketinških izkušenj so 'anafilaktične in anafilaktoidne reakcije' ter s tem povezani simptomi. Glejte tudi pojasnila pod preglednico.

Skupine organskih sistemov po MedDRA	Prednostni izraz ^a		
	občasni/redki ^b ($< 1/100$, $> 1/10.000$)	zelo redki ($< 1/10.000$)	neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost anafilaktične reakcije anafilaktoidne reakcije anafilaktični šok anafilaktoidni šok	
Bolezni živčevja		ohlapna paraliza	
Očesne bolezni			midriaza ^{b,c} nereaktivne zenice ^{b,c}
Srčne bolezni	tahikardija		Kounisov sindrom
Žilne bolezni	hipotenzija	kolaps krvnega obtoka in šok pordelost oz. naval vročine	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		bronhospazem	
Bolezni kože in podkožja		angionevrotični edem urtikarija izpuščaj eritematozni izpuščaj	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišična šibkost ^d steroidna miopatija ^d	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	neučinkovito zdravilo zmanjšan učinek zdravila ali terapevtski odziv povečan učinek zdravila ali terapevtski odziv bolečine na mestu injiciranja reakcija na mestu injiciranja	obrazni edem	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	podaljšana mišična relaksacija zapoznelo zbujanje iz anestezije	zapleti dihalne poti ob anesteziji	

MedDRA verzija 8.1

^a Pogostnosti so ocenjene na podlagi poročil v času trženja zdravila in podatkov iz splošne literature.

^b Podatki iz časa trženja zdravila ne morejo dati natančne slike o pogostnosti. Zato je bila pogostnost razdeljena v tri namesto v pet kategorij.

^c V zvezi z morebitnim povečanjem prepustnosti ali ogroženo integriteto krvno-možganske pregrade (KMP).

^d po dolgotrajni uporabi na oddelku za intenzivno nego

Anafilaktične reakcije

Poročali so o hudih anafilaktičnih reakcijah na mišične relaksante, vključno z zdravilom Esmeron, vendar so te zelo redke. Anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije so: bronhospazem, srčnožilne spremembe (npr. hipotenzija, tahikardija, kolaps krvnega obtoka – šok) ter kožne spremembe (npr. angioedem, urtikarija). Te reakcije so bile v nekaterih primerih smrtne. Zaradi možne resnosti teh reakcij moramo vedno predpostavljati, da se lahko pojavijo, in uvesti potrebne previdnostne ukrepe.

Na splošno je znano, da lahko mišični relaksanti spodbudijo tako lokalno sproščanje histamina na mestu injiciranja kot sistemsko sproščanje histamina, zato morate med njihovo uporabo vedno upoštevati možnost, da se bo na mestu injiciranja pojavilo srbenje in rdečina in/ali da bodo nastopile generalizirane histaminoidne (anafilaktoidne) reakcije (glejte tudi anafilaktične reakcije zgoraj).

V kliničnih raziskavah je bilo opaženo samo rahlo povečanje srednje vrednosti plazemskega histamina po hitrem dajanju bolus injekcij od 0,3 - 0,9 mg.kg⁻¹ rokuronijevega bromida.

Podaljšana mišična relaksacija

Najpogostejša neželena reakcija na zdravila iz razreda nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov je podaljšanje farmakološkega delovanja zdravila preko potrebnega časa. Gre lahko za različne reakcije, od šibkosti skeletnih mišic do močne in podaljšane skeletne mišične relaksacije, ki povzroči dihalno stisko in zastoj dihanja.

Miopatija

Poročali so o miopaciji po uporabi različnih mišičnih relaksantov s kortikosteroidi na oddelku za intenzivno nego (glejte poglavje 4.4).

Lokalne reakcije na mestu injiciranja

Med hitrim uvajanjem v anestezijo so poročali o bolečinah, še posebej pri bolnikih, ki še niso povsem izgubili zavesti in zlasti, kadar je kot indukcijsko sredstvo uporabljen propofol. V kliničnih raziskavah je bila bolečina po injekciji opažena pri 16 % bolnikov, pri katerih je bil za hitro uvajanje v anestezijo uporabljen propofol in manj kot 0,5 % bolnikov, pri katerih sta bila za hitro uvajanje v anestezijo uporabljena fentanil in tiopental.

Pediatrična populacija

Metaanaliza 11 kliničnih raziskav pri pediatričnih bolnikih (n = 704) z rokuronijevim bromidom (v odmerku do 1 mg/kg) je pokazala tahikardijo kot neželeni učinek, ki se pojavlja s pogostostjo 1,4 %.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikih odmerkov in podaljšane mišične relaksacije mora bolnik še naprej imeti dihalno podporo in sedacijo. V tem primeru imamo na voljo dve možnosti za odpravo zavore živčnomišičnega prenosa: (1) Pri odraslih lahko sugamadeks uporabimo za odpravo močne (globoke) in manj močne zavore. Odmerek sugamadeksa, ki ga je treba dati bolniku, je odvisen od stopnje zavore živčnomišičnega prenosa. (2) Zaviralec acetilholinesteraze (npr. neostigmin, edrofonij, piridostigmin) ali sugamadeks lahko uporabimo, ko se začne spontano popuščanje zavore, in ga je treba dati v ustreznih odmerkih. Kadar zaviralec acetilholinesteraze ne uspe zavreti živčnomišičnih učinkov

zdravila Esmeron, je potrebno nadaljevati z umetnim predihavanjem, dokler se ne vzpostavi spontano dihanje. Ponovljeni odmerek inhibitorja acetilholinesteraze bi lahko bil nevaren.

Pri raziskavah na živalih se je huda depresija kardiovaskularne funkcije, ki končno privede do srčne odpovedi, pojavila šele po dajanju kumulativnega odmerka $750 \times ED_{90}$ (135 mg.kg^{-1} rokuronijevega bromida).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Mišični relaksanti s perifernim delovanjem, Druge kvarterne amonijeve spojine, oznaka ATC: M03AC09

Mehanizem delovanja

Zdravilo Esmeron (rokuronijev bromid) je nedepolarizirajoči mišični relaksant, s hitrim učinkom, takojšnjim delovanjem, ki ima vse značilnosti farmakološkega delovanja te vrste zdravil (kurariform). Deluje na ta način, da tekmuje za nikotinske holinoreceptorje na motorični ploščici. Temu delovanju nasprotujejo zaviralci acetilholinesteraze, kot so neostigmin, edrofonij in piridostigmin.

Farmakodinamični učinki

ED_{90} (odmerek, ki je potreben, da 90 % zavrne odziv trzanja palca na stimulacijo ulnarnega živca) med intravensko anestezijo je približno $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ rokuronijevega bromida. ED_{95} pri dojenčkih je nižji kot pri odraslih in otrocih ($0,25, 0,35$ oziroma $0,40 \text{ mg.kg}^{-1}$).

Klinično trajanje (trajanje do spontane povrnitve moči mišične kontrakcije na 25 % kontrolne) pri $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ rokuronijevega bromida je 30 – 40 minut. Celotno trajanje (trajanje, do spontane povrnitve moči mišične kontrakcije na 90 % kontrolne) pa je 50 minut. Srednji čas spontane povrnitve moči mišične kontrakcije na 25 % - 75 % kontrolne (indeks okrevanja) po bolusnem odmerku $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ rokuronijevega bromida je 14 minut.

Pri nižjih odmerkih, od $0,3 - 0,45 \text{ mg.kg}^{-1}$ rokuronijevega bromida ($1 - 1\frac{1}{2} \times ED_{90}$), je začetek delovanja počasnejši in tudi trajanje delovanja je krajše. Pri visokih odmerkih 2 mg.kg^{-1} je klinično trajanje 110 minut.

Intubacija med uvajanjem v anestezijo za načrtovane posege

V 60 sekundah po intravenski uporabi odmerka $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ rokuronijevega bromida ($2 \times ED_{90}$ pri intravenski anesteziji) je mogoče doseči primerne pogoje za intubacijo pri skoraj vseh bolnikih, od katerih so bili v 80 % pogoji za intubacijo ocenjeni kot odlični. Splošna mišična paraliza, ki ustreza katerikoli vrsti postopka, nastopi po 2 minutah. Po dajanju $0,45 \text{ mg.kg}^{-1}$ rokuronijevega bromida so sprejemljivi pogoji za intubacijo doseženi v 90 sekundah.

Hitro uvajanje v anestezijo

Za hitro uvajanje v anestezijo se ob anesteziji s propofolom ali fentanil/tiopentalom dosežejo primerni pogoji za intubacijo v 60 sekundah pri 93 % oziroma pri 96 % bolnikov po odmerku $1,0 \text{ mg.kg}^{-1}$ rokuronijevega bromida. 70 % od teh je ocenjenih kot odličnih. Klinično trajanje s tem odmerkom se približuje 1 uri in v tem času lahko zavora živčnomišičnega prenosa varno popusti. Po odmerku $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ rokuronijevega bromida so primerni pogoji za intubacijo doseženi v 60 sekundah pri 81 % in pri 75 % bolnikov anesteziranih s propofolom ali fentanil/tiopentalom za hitro uvajanje v anestezijo.

Pediatrična populacija

Srednji čas nastopa delovanja pri dojenčkih, malčkih in otrocih pri intubacijskem odmerku $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ je nekoliko krajši kot pri odraslih. Primerjava v okviru skupin pediatričnega razpona starosti je pokazala, da je srednja vrednost časa do nastopa zavore pri novorojenčkih in mladostnikih (1,0 minute) nekoliko daljša kot pri dojenčkih, malčkih in otrocih ($0,4, 0,6$ oz. $0,8$ minut). Trajanje mišične relaksacije in čas okrevanja sta krajša pri otrocih v primerjavi z dojenčki in odraslimi. Primerjava v okviru skupin pediatričnega razpona starosti je pokazala, da je srednji čas do ponovnega

pojava T3 podaljšan pri novorojenčkih in dojenčkih (56,7 in 60,7 minut) v primerjavi z malčki, otroci in mladostniki (45,4, 37,6 in 42,9 minut).

Srednji (SD) čas do nastopa delovanja in trajanje delovanja po začetnem 0,6 mg/kg odmerku* rokuronija za intubacijo med anestezijo s sevofluranom/dušikovim oksidom in izofluranom/dušikovim oksidom (za vzdrževanje) pri skupini pediatričnih bolnikov

	čas do največje zavore** (min)	čas do ponovnega nastopa T3** (min)
novorojenčki (0 - 27 dni) n = 10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n = 9
dojenčki (28 dni - 2 meseca) n = 11	0,44 (0,19) n = 10	60,71 (16,52)
malčki (3 mesece - 23 mesecev) n = 28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n = 27
otroci (2 - 11 let) n = 34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
mladostniki (12 - 17 let) n = 31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n = 30

* Odmerek rokuronijevega bromida, danega v 5 sekundah

** Računano od konca dajanja odmerka rokuronija za intubacijo

Starostniki in bolniki z boleznimi jeter in/ali žolčnika in žolčnih izvodil in/ali z okvaro ledvic
Trajanje delovanja vzdrževalnih odmerkov 0,15 mg.kg⁻¹ rokuronijevega bromida bi lahko bilo nekoliko daljše ob uporabi enflurana in isoflurana za anestezijo pri starostnikih in pri bolnikih z boleznijo jeter in/ali boleznijo ledvic (približno 20 minut) kot pri bolnikih brez prizadetosti funkcije organov za izločanje pod intravensko anestezijo (približno 13 minut) (glejte poglavje 4.2). O kumulativnem učinku (progresivno podaljšanje trajanja delovanja) pri ponovnem vzdrževalnem odmerjanju priporočenih koncentracij ni poročil.

Oddelek za intenzivno nego

Po neprekinjeni infuziji v oddelku za intenzivno nego je čas povrnitve na vrednost 0,7 v nizu štirih odvisen od nivoja zavore na koncu infuzije. Po neprekinjeni infuziji v trajanju 20 ur ali več se srednji (razpon) čas T₂ med povrnitvijo niza štirih stimulacij in povrnitvijo niza štirih razmerij do 0,7 približa 1,5 (1 - 5) uram pri bolnikih, ki nimajo večorganske odpovedi in 4 (1 - 25) uram pri bolnikih, ki imajo večorgansko odpoved.

Operacije srca in ožilja

Pri bolnikih, ki so razporejeni za operacijo srca in ožilja, predstavljajo najbolj pogoste spremembe srca in ožilja med nastopom maksimalne blokade, ki sledijo odmerku 0,6 – 0,9 mg.kg⁻¹ zdravila Esmeron, rahlo in klinično nepomembno povečanje v bitju srca do 9 % ter povečanje srednjega arterijskega krvnega tlaka do 16 % kontrolnih vrednosti.

Izničenje mišične relaksacije

Delovanje rokuronija lahko izničimo bodisi s sugamadeksom ali pa z zaviralci acetilholinesteraze (neostigmin, piridostigmin ali edrofonij). Sugamadeks lahko uporabljamo za rutinsko odpravo zavore (pri vrednosti 1-2 PTC po tetanični stimulaciji, do ponovnega pojava T₂) ali pa za takojšnjo odpravo zavore (3 minute po dajanju rokuronijevega bromida).

Zaviralce acetilholinesteraze pa lahko damo pri ponovnem pojavu T₂ ali pri prvih kliničnih znakih popuščanja blokade.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija, porazdelitev in biotransformacija

Po intravenskem dajanju enega samega bolusnega odmerka rokuronijevega bromida teče čas plazemske koncentracije v treh eksponentnih fazah. Pri normalnih odraslih je srednji (95 % CI) razpolovni čas izločanja 73 (66 - 80) minut, (očiten) volumen distribucije pri stanju dinamičnega ravnotežja je 203 (193 – 214) ml/kg, plazemski očistek pa je 3.7 (3.5 – 3.9) ml/kg/min.

Izločanje

Rokuronij se izloča s sečem in z žolčem. Izločanje rokuronija s sečem v času 12 do 24 ur znaša blizu 40 %. Devet dni po injekciji radioaktivno označenega odmerka rokuronijevega bromida znaša izločanje radioaktivno označene snovi v povprečju 47 % s sečem in 43 % z blatom. Približno 50 % dane količine se izloči v obliki matične spojine.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko rokuronijevega bromida pri pediatrični populaciji (n = 146) starih od 0 do 17 let so ovrednotili s pomočjo populacijske analize združenih skupin farmakokinetičnih podatkov, zbranih v dveh kliničnih preskušanjih pri anesteziji, doseženi s sevofluranom (za uvajanje v anestezijo) oziroma z izofluranom/dušikovim oksidom (za vzdrževanje anestezije). Ugotovili so, da so vsi farmakokinetični parametri linearno sorazmerni telesni masi, kar so pokazale podobne vrednosti očistka (l/kg/h). Porazdelitveni volumen (l/kg) in razpolovna doba izločanja (h) sta upadala s starostjo bolnika (v letih). Farmakokinetični parametri značilnih pediatričnih bolnikov so povzeti spodaj za vsako starostno skupino:

Ocenjeni farmakokinetični parametri (povprečje [SD]) rokuronijevega bromida pri tipičnih pediatričnih bolnikih med uvajanjem v anestezijo s sevofluranom in dušikovim oksidom ter vzdrževano z izofluranom/dušikovim oksidom

farmakokinetični parametri	Razpon starosti bolnikov				
	doñošeni novorojenčki (0-27 dni)	dojenčki (28 dni do 2 meseca)	malčki (3-23 mesecev)	otroci (2-11 let)	mladostniki (12-17 let)
očistek (l/kg/h) (ml/kg/s)	0,31 (0,07) 0,09	0,30 (0,08) 0,08	0,33 (0,10) 0,09	0,35 (0,09) 0,10	0,29 (0,14) 0,08
porazdelitveni volumen (l/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
$t_{1/2\beta}$ (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

Starostniki in bolniki z boleznimi jeter in/ali žolčnika in žolčnih izvodil in/ali okvaro ledvic

V nadzorovanih študijah je bil plazemski očistek pri starostnikih in pri bolnikih z motnjami delovanja ledvic zmanjšan, vendar v večini študij ni dosegel stopnje statistične značilnosti. Pri bolnikih z boleznimi jeter je bila srednja razpolovna doba izločanja podaljšana za 30 minut, medtem ko je bil srednji plazemski očistek zmanjšan za 1 ml/kg/min. (Glejte poglavje 4.2.)

Enota za intenzivno nego

Kadar se daje kot neprekinjena infuzija za olajšanje umetnega predihavanja v trajanju 20 ur ali več, se srednji razpolovni čas izločanja in srednji (očitni) volumen distribucije pri stanju dinamičnega ravnotežja povečata. V kontrolnih kliničnih raziskavah so bile opažene velike razlike med bolniki, povezane z naravo in obsegom (večkratnih) odpovedi organov ter individualnimi lastnostmi bolnikov. Pri bolnikih z večorgansko odpovedjo so bili opaženi srednji (\pm SD) razpolovni čas izločanja 21,5 (\pm 3,3) ur, (očiten) volumen distribucije pri stanju dinamičnega ravnotežja 1,5 (\pm 0,8) l/kg in plazemski očistek 2,1 (\pm 0,8) ml/kg/min.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične učinke so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Ne obstaja noben živalski model, ki bi posnemal običajno izjemno zapleteno klinično stanje bolnikov na oddelku za intenzivno nego. Torej varnost zdravila Esmeron, kadar se uporablja za olajšanje umetnega predihavanja na oddelku za intenzivno nego, v glavnem temelji na rezultatih, ki so bili pridobljeni v kliničnih raziskavah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Zdravilo Esmeron vsebuje naslednje pomožne snovi:

- natrijev acetat (za uravnavanje pH)
- natrijev klorid
- koncentrirana očetna kislina (ledocet) (za uravnavanje pH)
- voda za injekcije

Zdravilu ni dodan konzervans.

6.2 Inkompatibilnosti

Fizična nezdržljivost je dokumentirana za zdravilo Esmeron, kadar je dodano raztopinam, ki vsebujejo naslednja zdravila: amfotericin, amoksisicilin, azatioprin, cefazolin, kloksacilin, deksametazon, diazepam, enoksimon, eritromicin, famotidin, frusemid, hidrokortizon natrijev sukcinat, inzulin, metohexital, metilprednizolon, prednizolon natrijev sukcinat, tiopental, trimetoprim in vankomicin. Zdravilo Esmeron je inkompatibilno tudi z Intralipidom.

Zdravila Esmeron ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Če se zdravilo Esmeron daje po isti infuzijski liniji, ki se uporablja tudi za druga zdravila, je pomembno, da se ta infuzijska linija v času med dajanjem zdravila Esmeron in zdravil, za katera je bila izkazana inkompatibilnost z zdravilom Esmeron in tudi za tista, za katera kompatibilnost z zdravilom Esmeron ni bila dokazana, primerno spere (npr. z 9 mg/ml NaCl).

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Ker zdravilo Esmeron ne vsebuje konzervansa, je potrebno raztopino uporabiti takoj po odprtju vial.

Po razredčitvi z infuzijskimi tekočinami (glejte poglavje 6.6) so dokazali kemijsko in fizikalno stabilnost v času 72 ur pri 30 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba razredčeno zdravilo uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo zdravila ter za pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik/dajalec zdravila in navadno ne bo daljši od 24 ur pri 2 do 8 °C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Zdravilo se lahko shranjuje izven hladilnika pri temperaturi do 30 °C največ 3 mesece. Zdravilo se lahko hrani v in izven hladilnika kadar koli znotraj 36 mesecev roka uporabnosti, vendar celokupni čas shranjevanja izven hladilnika ne sme preseči 3 mesecev. Čas shranjevanja ne sme preseči navedenega roka uporabnosti.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z 10 vialami po 5 ml (ena viala vsebuje 50 mg rokuronijevega bromida)

Škatla z 10 vialami po 10 ml (ena viala vsebuje 100 mg rokuronijevega bromida)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Vsebnik za raztopino je steklena viala (prozorno, brezbarvno steklo hidrolitskega tipa I) z gumijastim zamaškom. Gumijasti zamašek na viali ne vsebuje lateksa.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Izvedene so bile študije kompatibilnosti z naslednjimi infuzijskimi tekočinami. Dokazano je, da je v nominalnih koncentracijah 0,5 mg/ml in 2,0 mg/ml zdravilo Esmeron združljivo z: 9 mg/ml NaCl, 50 mg/ml dekstrozo, 50 mg/ml dekstrozo v raztopini vode in soli, sterilno vodo za injekcije, Ringerjevimi laktatom ter Haemacelom. Z dajanjem je potrebno pričeti takoj po mešanju in ga zaključiti v 24 urah. Neuporabljeno raztopino je potrebno zavreči.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Ameriška ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/05/00577/001 (10 mg/ml; 10 vial s 5 ml)
H/05/00577/002 (10 mg/ml; 10 vial z 10 ml)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

11.01.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19.12.2022