

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Esmeron
10 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý mililiter Esmeronu obsahuje 10 mg rokurónium-bromidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.
Bezfarebný až jemne žltý/hnedý roztok.
pH: 3,8 – 4,2

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Esmeron je indikovaný dospelým a pediatrickým pacientom (od donosených novorodencov po dospievajúcich [0 až < 18 rokov]) ako doplnok pri celkovej anestézii na uľahčenie tracheálnej intubácie počas rutinného úvodu do celkovej anestézie a na vyvolanie relaxácie kostrových svalov počas chirurgického výkonu. Esmeron sa tiež používa u dospelých na uľahčenie tracheálnej intubácie počas rýchleho úvodu do celkovej anestézie a na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) ako doplnok na uľahčenie intubácie a mechanickej ventilácie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Tak ako iné nervovosvalové blokátory, aj Esmeron majú podávať alebo na jeho podávanie majú dohliadať len skúsení lekári, ktorí majú skúsenosti s účinkom a používaním týchto liekov.

Ako aj pri iných nervovosvalových blokátoroch, dávkovanie Esmeronu má byť individuálne upravené pre každého pacienta. Pri určovaní dávky je potrebné vziať do úvahy spôsob anestézie a predpokladanú dĺžku trvania chirurgického výkonu, spôsob sedácie a predpokladanú dĺžku trvania mechanickej ventilácie, možnú interakciu s inými liekmi, ktoré sa podávajú súbežne a stav pacienta.

Odporúča sa použiť vhodnú techniku na sledovanie nervovosvalovej aktivity kvôli posúdeniu úrovne nervovosvalovej blokády a jej odoznenia.

Inhalačné anestetiká zosilňujú nervovosvalovú blokádu spôsobenú Esmeronom. Toto zosilnenie účinku sa však stáva klinicky významným počas anestézie, kedy prchavé látky dosiahnu v tkanivách koncentrácie potrebné pre túto interakciu. Preto sa počas dlhotrvajúcich výkonov (dlhších ako 1 hodina) v celkovej inhalačnej anestézii má upraviť dávkovanie Esmeronu podaním menších udržiavacích dávok v dlhších časových intervaloch alebo použitím pomalšej infúzie Esmeronu (pozri časť 4.5).

Nasledovné odporúčania môžu slúžiť ako všeobecný návod pre dávkovanie u dospelých pacientov pri tracheálnej intubácii a svalovej relaxácii počas krátkych až dlhotrvajúcich chirurgických výkonov a na použitie na jednotke intenzívnej starostlivosti.

Chirurgické výkony

Tracheálna intubácia

Štandardná dávka pri intubácii počas štandardnej anestézie je 0,6 mg/kg rokurónium-bromidu, po ktorej sa dosiahnu vhodné podmienky na intubáciu do 60 sekúnd takmer u všetkých pacientov. Dávka 1,0 mg/kg rokurónium-bromidu sa odporúča na uľahčenie podmienok tracheálnej intubácie počas rýchleho úvodu do anestézie, po ktorej sa dosiahnu vhodné podmienky na intubáciu do 60 sekúnd takmer u všetkých pacientov. Ak sa použije dávka 0,6 mg/kg rokurónium-bromidu pri rýchlom úvode do anestézie, odporúča sa intubovať pacienta 90 sekúnd po podaní rokurónium-bromidu.

O používaní rokurónium-bromidu počas rýchleho úvodu do celkovej anestézie u pacientok podstupujúcich cisársky rez je uvedená poznámka v časti 4.6.

Vyššie dávky

Ak existuje dôvod na zvolenie vyšších dávok u individuálnych pacientov, počas chirurgických výkonov sa podávali úvodné dávky až do 2 mg/kg rokurónium-bromidu bez toho, aby sa zaznamenali nežiaduce kardiovaskulárne účinky. Použitie týchto vysokých dávok rokurónium-bromidu skraca čas nástupu účinku a predlžuje dĺžku trvania účinku (pozri časť 5.1).

Udržiavacie dávkovanie

Odporúčaná udržiavacia dávka je 0,15 mg/kg rokurónium-bromidu; v prípade dlhotrvajúcej inhalačnej anestézie sa táto dávka má znížiť na 0,075 – 0,1 mg/kg rokurónium-bromidu. Udržiavacie dávky je najvhodnejšie podať, keď amplitúda zášklbu dosiahne 25 % kontrolnej amplitúdy zášklbu alebo ak sú prítomné 2 až 3 odpovede na sériu štyroch podnetov (angl. train of four, TOF).

Kontinuálna infúzia

Ak sa rokurónium-bromid podáva formou kontinuálnej infúzie, odporúča sa podať úvodnú dávku 0,6 mg/kg rokurónium-bromidu a keď nervovosvalová blokáda začne odznievať, začať s podaním infúzie. Rýchlosť infúzie sa má nastaviť tak, aby sa udržiavala amplitúda zášklbu na 10 % kontrolnej amplitúdy zášklbu alebo aby sa udržali 1 až 2 odpovede na sériu štyroch podnetov. U dospelých pacientov počas intravenózne anestézie sa rýchlosť infúzie potrebná na udržanie nervovosvalovej blokády na tejto úrovni pohybuje v rozmedzí 0,3 – 0,6 mg/kg/h a pri inhalačnej anestézii sa rýchlosť infúzie pohybuje v rozmedzí 0,3 – 0,4 mg/kg/h. Keďže sa požiadavky na rýchlosť infúzie líšia u jednotlivých pacientov a v závislosti od použitého spôsobu anestézie, odporúča sa kontinuálne sledovanie nervovosvalovej blokády.

Pediatrickí pacienti

Pre novorodencov (0 – 27 dní), dojčatá (28 dní – 2 mesiace), batolátá (3 – 23 mesiacov), deti (2 – 11 rokov) a dospievajúcich (12 – 17 rokov) je odporúčaná dávka pri intubácii počas rutinej anestézie a udržiavacia dávka podobná dávkam u dospelých.

Avšak dĺžka trvania účinku jednorazovej dávky pri intubácii bude dlhšia u novorodencov a dojčiat ako u detí (pozri časť 5.1).

Rýchlosti infúzie pri kontinuálnej infúzii v pediatrickej populácii sú rovnaké ako u dospelých s výnimkou detí (2 – 11 rokov). U detí vo veku 2 – 11 rokov môžu byť potrebné vyššie rýchlosti infúzie.

U detí (2 – 11 rokov) sa preto odporúčajú rovnaké rýchlosti úvodnej infúzie ako u dospelých a potom sa má táto rýchlosť upraviť tak, aby sa amplitúda zášklbu udržiavala na 10 % kontrolnej amplitúdy zášklbu alebo aby sa udržali 1 alebo 2 odpovede na sériu štyroch podnetov počas výkonu.

Skúsenosť s použitím rokurónium-bromidu pri rýchlom úvode do celkovej anestézie je u pediatrických pacientov obmedzená. Rokurónium-bromid sa preto neodporúča používať na uľahčenie podmienok tracheálnej intubácie počas rýchleho úvodu do celkovej anestézie u pediatrických pacientov.

Geriatrickí pacienti a pacienti s ochorením pečene a/alebo žlčových ciest a/alebo pacienti so zlyhaním obličiek

Štandardná dávka pri intubácii u geriatrických pacientov a pacientov s ochorením pečene a/alebo žlčových ciest a/alebo so zlyhaním obličiek počas rutínnej anestézie je 0,6 mg/kg rokurónium-bromidu. U pacientov, u ktorých sa očakáva predĺžené trvanie účinku rokurónium-bromidu, sa na rýchly úvod do anestézie má zvážiť dávka 0,6 mg/kg. Bez ohľadu na použitý spôsob anestézie odporúčaná udržiavacia dávka u týchto pacientov je 0,075 – 0,1 mg/kg rokurónium-bromidu a odporúčaná rýchlosť infúzie je 0,3 – 0,4 mg/kg/h (pozri Kontinuálna infúzia). (Pozri tiež časť 4.4).

Pacienti s nadváhou a obézni pacienti

Pri použití u pacientov s nadváhou alebo obéznych pacientov (definovaných ako pacienti s telesnou hmotnosťou 30 % alebo viac nad ideálnou telesnou hmotnosťou) sa majú dávky znížiť tak, že sa berie do úvahy ideálna telesná hmotnosť.

Používanie na jednotke intenzívnej starostlivosti

Tracheálna intubácia

Na tracheálnu intubáciu sa majú používať rovnaké dávky, ako je uvedené vyššie pri chirurgických výkonoch.

Udržiavacie dávkovanie

Odporúča sa použiť úvodnú nárazovú dávku 0,6 mg/kg rokurónium-bromidu, po ktorej nasleduje kontinuálna infúzia hneď, ako sa obnoví amplitúda zášklbu na 10 % kontrolnej amplitúdy zášklbu alebo po opätovnom objavení sa 1 až 2 odpovedí na sériu štyroch podnetov. Dávkovanie sa má vždy titrovať podľa účinku u individuálneho pacienta. Odporúčaná úvodná rýchlosť infúzie na udržiavanie 80 - 90 % nervovosvalovej blokády (1 – 2 zášklby pri TOF stimulácii) u dospelých pacientov je 0,3 - 0,6 mg/kg/h počas prvej hodiny podávania, ktorá sa potom musí znížiť počas nasledujúcich 6 - 12 hodín podľa individuálnej odpovede. Požiadavky na individuálne dávkovanie už potom zostávajú relatívne konštantné.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa zistili veľké rozdiely v rýchlostiach hodinovej infúzie medzi pacientmi, s priemernými rýchlosťami hodinovej infúzie pohybujúcimi sa v rozmedzí 0,2 - 0,5 mg/kg/h v závislosti od povahy a rozsahu orgánového zlyhania (orgánových zlyhaní), súbežnej farmakoterapie a od individuálnych charakteristík pacienta. Na zabezpečenie optimálnej individuálnej kontroly pacienta sa dôrazne odporúča sledovať mieru nervovosvalového prenosu. Skúmalo sa podávanie až do 7 dní.

Osobitné skupiny pacientov

Esmeron sa neodporúča na uľahčenie mechanickej ventilácie pri intenzívnej starostlivosti u pediatrických a geriatrických pacientov z dôvodu nedostatku údajov o bezpečnosti a účinnosti.

Spôsob podávania

Esmeron sa podáva intravenózne buď formou bolusovej injekcie alebo formou kontinuálnej infúzie (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na rokurónium, bromidový ión alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Keďže Esmeron spôsobuje paralýzu dýchacích svalov, u pacientov, ktorým sa tento liek podá, je povinná mechanická ventilácia až do obnovenia adekvátneho spontánneho dýchania. Ako pri všetkých nervovosvalových blokádach, je dôležité predvídať ťažkosti s intubáciou, najmä ak sa používa ako súčasť techniky pre rýchly úvod do celkovej anestézie. V prípade ťažkostí s intubáciou vedúcich ku klinickej potrebe akútnej reverzie nervovosvalovej blokády vyvolanej rokuróniom sa má zvážiť použitie sugammadexu.

Tak ako pri iných nervovosvalových blokádach, aj pri Esmerone sa hlásila reziduálna kurarizácia. Aby sa predišlo komplikáciám, ktoré vznikajú v dôsledku reziduálnej kurarizácie, odporúča sa extubovať len po dostatočnom zotavení sa pacienta z nervovosvalovej blokády. U geriatrických pacientov (65 rokov a starší) môže existovať zvýšené riziko reziduálnej nervovosvalovej blokády. Do úvahy je potrebné vziať aj ďalšie faktory, ktoré by mohli spôsobiť reziduálnu kurarizáciu po extubácii v pooperačnej fáze (ako napr. liekové interakcie alebo stav pacienta). Ak sa nepoužíva ako súčasť bežnej klinickej praxe, má sa zvážiť použitie sugammadexu alebo iného liečiva s reverzným účinkom, najmä v tých prípadoch, kedy je pravdepodobnejšie, že dôjde k reziduálnej kurarizácii.

Po podaní nervovosvalových blokád sa môžu objaviť anafylaktické reakcie. Vždy sa majú podniknúť opatrenia na liečbu takýchto reakcií. Najmä v prípade predchádzajúcich anafylaktických reakcií na nervovosvalové blokátory sa majú podniknúť osobitné opatrenia, keďže sa hlásila skrížená alergická reaktivita na nervovosvalové blokátory.

Vo všeobecnosti po dlhodobom používaní nervovosvalových blokád na JIS sa zaznamenala dlhodobá paralýza a/alebo slabosť kostrového svalstva. Aby sa predišlo prípadnému predĺženiu nervovosvalovej blokády a/alebo predávkovaniu, dôrazne sa odporúča, aby sa počas používania nervovosvalových blokád sledoval nervovosvalový prenos. Navyše, pacienti majú dostať adekvátnu analgéziu a sedáciu. Okrem toho, nervovosvalové blokátory sa majú titrovať podľa účinku u individuálneho pacienta skúsenými lekármi alebo pod dohľadom skúsených lekárov, ktorí majú skúsenosti s účinkami nervovosvalových blokád a s vhodnými technikami na sledovanie nervovosvalovej aktivity.

Pravidelne sa hlásila myopatia po dlhodobom podávaní iných nedepolarizujúcich nervovosvalových blokád na JIS v kombinácii s liečbou kortikosteroidmi. Preto u pacientov, ktorí dostávajú nervovosvalové blokátory a kortikosteroidy, sa má čas používania nervovosvalových blokád čo najviac skrátiť.

Ak sa pri intubácii použije suxametónium, podanie Esmeronu sa má oddialiť dovtedy, kým sa pacient klinicky nezotaví z nervovosvalovej blokády vyvolanej suxametóniom.

Keďže sa rokurónium-bromid používa vždy s inými liekmi a z dôvodu rizika malígnej hypertermie počas anestézy, dokonca aj počas absencie známych spúšťacích faktorov, ošetrojúci lekári si majú byť vedomí skorých príznakov, potvrdzujúcej diagnózy a liečby malígnej hypertermie, ešte pred začatím anestézy. Štúdie na zvieratách preukázali, že rokurónium-bromid nie je spúšťacím faktorom malígnej hypertermie. Zriedkavé prípady malígnej hypertermie pri Esmerone sa pozorovali počas sledovania po uvedení lieku na trh, avšak kauzálny vzťah nebol preukázaný.

Nasledovné stavy môžu ovplyvniť farmakokinetiku a/alebo farmakodynamiku Esmeronu:

Ochorenie pečene a/alebo žlčových ciest a zlyhanie obličiek

Keďže sa rokurónium vylučuje močom a žlčou, má sa používať s opatrnosťou u pacientov s klinicky významnými ochoreniami pečene a/alebo žlčových ciest a/alebo zlyhaním obličiek. V týchto skupinách pacientov sa pozorovalo predĺženie účinku pri dávkach 0,6 mg/kg rokurónium-bromidu.

Predĺžený čas cirkulácie

Stavy spojené s predĺženým časom cirkulácie, ako napr. kardiovaskulárne ochorenie, vysoký vek a edematózný stav, ktoré vedú k zvýšenému distribučnému objemu, môžu prispieť k pomalšiemu

nástupu účinku. Dĺžka trvania účinku sa môže tiež predĺžiť v dôsledku zníženého plazmatického klírensu.

Nervovosvalové ochorenie

Tak ako iné nervovosvalové blokátory, Esmeron sa má používať s mimoriadnou opatrnosťou u pacientov s nervovosvalovým ochorením alebo po poliomyelitíde, keďže v týchto prípadoch môže byť odpoveď na nervovosvalové blokátory výrazne zmenená. Rozsah a charakter tejto zmeny sa môžu výrazne odlišovať. U pacientov s myasténiou gravis alebo s myastenickým (Eatonovým-Lambertovým) syndrómom môžu mať malé dávky Esmeronu veľmi silné účinky a Esmeron sa má titrovať podľa odpovede.

Hypotermia

Pri chirurgickom výkone za hypotermických podmienok sa nervovosvalová blokáda spôsobená Esmeronom zvyšuje a dĺžka trvania účinku sa predlžuje.

Obezita

Ako pri iných nervovosvalových blokátoroch, u obéznych pacientov môže mať Esmeron predĺžený účinok a predĺžené spontánne vymiznutie účinkov, ak sa podávajú dávky vypočítané podľa aktuálnej telesnej hmotnosti.

Popáleniny

Je známe, že u pacientov s popáleninami vzniká rezistencia na nedepolarizujúce nervovosvalové blokátory. Odporúča sa titrovať dávku podľa odpovede.

Stavy, ktoré môžu zvýšiť účinky Esmeronu

Hypokaliémia (napr. po silnom vracaní, hnačke a liečbe diuretikami), hypermagneziémia, hypokalcémia (po masívnych transfúziách), hypoproteinémia, dehydratácia, acidóza, hyperkapnia, kachexia.

Ak je to možné, závažné poruchy elektrolytovej rovnováhy, zmeny pH krvi alebo dehydratácia sa preto majú upraviť.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pri nasledujúcich liekoch bol preukázaný vplyv na silu a/alebo dĺžku trvania účinku nedepolarizujúcich nervovosvalových blokátorov:

Účinok iných liekov na Esmeron

Zvýšený účinok:

- Prchavé halogénované anestetiká zosilňujú nervovosvalovú blokádu spôsobenú Esmeronom. Účinok je zjavný len pri udržiavacom dávkovaní (pozri časť 4.2). Zrušenie nervovosvalovej blokády inhibítormi acetylcholinesterázy môže byť tiež inhibované.
- Po intubácii suxametóniom (pozri časť 4.4).
- Súbežné dlhodobé používanie kortikosteroidov a Esmeronu na JIS môže mať za následok predĺžené trvanie nervovosvalovej blokády alebo myopatiu (pozri časti 4.4 a 4.8).

Iné lieky:

- antibiotiká: aminoglykozidové, linkozamidové a polypeptidové antibiotiká, acylaminopenicilínové antibiotiká.
- diuretiká, chinidín a jeho izomér chinín, soli magnézia, blokátory kalciového kanála, soli lítia, lokálne anestetiká (intravenózne lidokaín, epidurálny bupivakaín) a krátkodobé podávanie fenytoínu alebo betablokátorov.

Rekurarizácia sa hlásila po pooperačnom podaní: aminoglykozidových, linkozamidových, polypeptidových a acylaminopenicilínových antibiotík, chinidínu, chinínu a solí magnézia (pozri časť 4.4).

Znížený účinok:

- Predchádzajúce dlhodobé podávanie fenytoínu alebo karbamazepínu.
- Inhibítory proteáz (gabexát, ulinastatín).

Rôzny účinok:

- Podanie iných nedepolarizujúcich nervovosvalových blokátorov v kombinácii s Esmeronom môže vyvolať zoslabenie alebo zosilnenie nervovosvalovej blokády v závislosti od poradia podania a druhu nervovosvalových blokátorov, ktoré sa použili.
- Suxametónium podané následne po Esmerone môže vyvolať zosilnenie alebo zoslabenie nervovosvalovej blokády vyvolanej Esmeronom.

Účinok Esmeronu na iné lieky

Esmeron v kombinácii s lidokaínom môže spôsobiť rýchlejší nástup účinku lidokaínu.

Pediatrickí pacienti

Nevykonal sa žiadne formálne štúdie interakcií. Interakcie u dospelých a osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní u dospelých uvedené vyššie (pozri časť 4.4) sa majú vziať do úvahy aj u pediatrických pacientov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku rokurónium-bromidu. Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska gravidity, embryonálneho/fetálneho vývinu, pôrodu alebo postnatálneho vývinu. Pri predpisovaní Esmeronu gravidným ženám je potrebná opatrnosť.

Cisársky rez

U pacientok podstupujúcich cisársky rez sa Esmeron môže použiť ako súčasť techniky rýchleho úvodu do celkovej anestézie, ak sa nepredpokladajú žiadne ťažkosti pri intubácii a podá sa dostatočná dávka anestetika alebo po intubácii uľahčenej suxametóniom. Preukázalo sa, že Esmeron podaný v dávkach 0,6 mg/kg je bezpečný u rodičiek podstupujúcich cisársky rez. Esmeron nemá vplyv na Apgarovej skóre, svalový tonus plodu ani na kardiorespiračnú adaptáciu. Z vyšetrení vzoriek pupočníkovej krvi je zjavné, že dochádza iba k minimálnemu prestupu rokurónium-bromidu placentou, čo nevedie k pozorovaniu klinických nežiaducich účinkov u novorodenca.

Poznámka 1: dávky 1 mg/kg rokurónium-bromidu sa skúmali počas rýchleho úvodu do celkovej anestézie, ale nie u pacientok s cisárskym rezom. Preto sa v tejto skupine pacientok odporúča iba dávka 0,6 mg/kg.

Poznámka 2: odoznenie nervovosvalovej blokády vyvolanej nervovosvalovými blokátormi môže byť inhibované alebo neuspokojivé u pacientok, ktoré dostávajú soli magnézia pri toxémii v gravidite, pretože soli magnézia zvyšujú nervovosvalovú blokádu. U týchto pacientok je preto potrebné znížiť dávkovanie Esmeronu a titrovať ho podľa amplitúdy záškľbu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Esmeron vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali nevýznamné hladiny Esmeronu v materskom mlieku. Esmeron sa má podať dojčiacim ženám, iba ak ošetrojúci lekár rozhodne, že prínosy lieku prevažujú riziká. Po podaní jednej dávky sa odporúča vynechať dojčenie počas piatich polčasov eliminácie rokurónia, t.j. približne 6 hodín.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a používať stroje

Keďže sa Esmeron používa ako doplnok k celkovej anestézii, po celkovej anestézii u pacientov liečených ambulantne sa musia podniknúť zvyčajné bezpečnostné opatrenia.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce liekové reakcie zahŕňajú bolesť/reakciu v mieste podania injekcie, zmeny vo vitálnych funkciách a predĺženú nervovosvalovú blokádu. Najčastejšie závažné nežiaduce liekové reakcie hlásené počas sledovania po uvedení lieku na trh sú „anafylaktické a anafylaktoidné reakcie“ a sprievodné príznaky. Pozri tiež vysvetlivky pod tabuľkou.

Trieda orgánového systému podľa MedDRA	Preferovaný výraz ¹		
	Menej časté/zriedkavé ² (< 1/100 až > 1/10 000)	Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)	Neznáme
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť Anafylaktická reakcia Anafylaktoidná reakcia Anafylaktický šok Anafylaktoidný šok	
Poruchy nervového systému		Ochabnutá paralýza	
Poruchy oka			Mydriáza ³ Fixované zrenice ³
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Tachykardia		Kounisov syndróm
Poruchy ciev	Hypotenzia	Kolaps cirkulácie a šok Sčervnenie	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Bronchospazmus	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Angioneurotický edém Žihľavka Vyrážka Erytematózna vyrážka	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Svalová slabosť ⁴ Steroidová myopatia ⁴	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Neúčinnosť lieku Znížený účinok lieku / terapeutickú odpoveď Zvýšený účinok lieku / terapeutickú odpoveď Bolesť v mieste podania injekcie Reakcia v mieste podania injekcie	Opuch tváre	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Predĺžená nervovosvalová blokáda Oneskorené odoznenie anestézie	Ťažkosti s priechodnosťou dýchacích ciest počas anestézie	

MedDRA verzia 8.1

¹ Frekvencie sú odhadmi odvodenými z údajov získaných zo sledovania po uvedení lieku na trh a z údajov zo všeobecnej literatúry.

² Údaje zo sledovania po uvedení lieku na trh neposkytujú presné hodnoty výskytu. Z tohto dôvodu bola hlásená frekvencia rozdelená do troch, a nie do piatich skupín.

³ v súvislosti s potenciálnym zvýšením permeability alebo narušením integrity krvno-mozgovej bariéry (Blood Brain Barrier, BBB)

⁴ po dlhodobom používaní na JIS

Anafylaxia

Pri nervovosvalových blokádach vrátane Esmeronu sa hlásili závažné anafylaktické reakcie, hoci veľmi zriedkavo. Anafylaktické/anafylaktoidné reakcie sú: bronchospazmus, kardiovaskulárne zmeny (napr. hypotenzia, tachykardia, kolaps cirkulácie – šok) a zmeny na koži (napr. angioedém, žihľavka). Tieto reakcie boli v niektorých prípadoch smrteľné. Vzhľadom na možnú závažnosť týchto reakcií, sa má vždy predpokladať ich výskyt a majú sa prijať nevyhnutné opatrenia.

Keďže o nervovosvalových blokádach je známe, že sú schopné vyvolať vyplavenie histamínu lokálne v mieste podania injekcie aj systémovo, pri podaní týchto liekov je vždy potrebné vziať do úvahy možný výskyt svrbenia a erytematóznych reakcií v mieste podania injekcie a/alebo generalizovaných histaminoidných (anafylaktoidných) reakcií (pozri tiež pri anafylaktických reakciách vyššie).

V klinických štúdiách sa pozorovalo iba malé zvýšenie priemerných plazmatických hladín histamínu po rýchlom bolusovom podaní 0,3 – 0,9 mg/kg rokurónium-bromidu.

Predĺžená nervovosvalová blokáda

Najčastejšia nežiaduca skupinová reakcia na nedepolarizujúce nervovosvalové blokátory predstavuje predĺženie farmakologického účinku lieku nad rámec požadovanej časovej doby. Toto sa môže líšiť od slabosti kostrového svalstva po intenzívnu a dlhodobú paralýzu kostrového svalstva, ktorá vedie k respiračnej nedostatočnosti alebo apnoe.

Myopatia

Myopatia sa hlásila po použití rôznych nervovosvalových blokátorov na JIS v kombinácii s kortikosteroidmi (pozri časť 4.4).

Lokálne reakcie v mieste podania injekcie

Počas rýchleho úvodu do anestézie sa hlásila bolesť pri injekcii, najmä ak pacient ešte úplne nestratil vedomie a najmä, ak sa ako úvodné liečivo použil propofol. V klinických štúdiách bola zaznamenaná bolesť pri injekcii u 16 % pacientov, ktorí podstúpili rýchly úvod do anestézie s propofolom a menej ako u 0,5 % pacientov, ktorí podstúpili rýchly úvod do anestézie s fentanylom a tiopentalom.

Pediatrickí pacienti

Metaanalýza 11 klinických štúdií u pediatrických pacientov (n = 704) s rokurónium-bromidom (do 1 mg/kg) preukázala, že ako nežiaduca reakcia lieku sa identifikovala tachykardia s frekvenciou 1,4 %.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania a predĺženej nervovosvalovej blokády sa u pacienta má pokračovať v podpore dýchania a v sedácii. V tejto situácii sú dve možnosti na reverziu nervovosvalovej blokády: (1) Na reverziu intenzívnej (silnej) a hlbkej blokády sa môže použiť sugammadex. Dávka sugammadexu, ktorá sa má podať, závisí od miery nervovosvalovej blokády. (2) Hneď ako nastane spontánne odoznenie, môže sa použiť inhibitor acetylcholinesterázy (napr. neostigmin, edrofónium, pyridostigmin) alebo sugammadex a má sa podávať v primeraných dávkach. Ak podanie inhibitorov acetylcholinesterázy pri reverzii nervovosvalovej blokády vyvolanej Esmeronom zlyhá, musí sa pokračovať v umelom dýchaní až do obnovenia spontánneho dýchania. Opakované dávky inhibítora acetylcholinesterázy môžu byť nebezpečné.

V štúdiách na zvieratách nedošlo k závažnému útlmu kardiovaskulárnej funkcie, ktorý by v konečnom dôsledku viedol ku kolapsu srdca, až do podania kumulatívnej dávky 750 x ED₉₀ (135 mg/kg rokurónium-bromidu).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: myorelaxanciá, periférne pôsobiace myorelaxanciá. ATC kód: M03AC09

Mechanizmus účinku

Esmeron (rokurónium-bromid) je nedepolarizujúci nervovosvalový blokátor s rýchlym nástupom účinku, stredne dlhým časom účinku, ktorý vykazuje všetky charakteristické farmakologické účinky typické pre túto skupinu liečiv (kurariformné). Účinkuje kompetíciou na nikotínových cholinergných receptoroch na nervovosvalovej platničke. Tento účinok antagonistujú inhibítory acetylcholinesterázy, ako napr. neostigmin, edrofónium a pyridostigmin.

Farmakodynamické účinky

ED₉₀ (dávka potrebná na vyvolanie 90 % zníženia amplitúdy zášklbu na palci pri stimulácii ulnárneho nervu) počas intravenózne anestézie je približne 0,3 mg/kg rokurónium-bromidu. ED₉₅ u dojčiat je nižšia ako u dospelých a detí (0,25; 0,35 a 0,40 mg/kg v uvedenom poradí).

Klinické trvanie účinku (trvanie do spontánneho odoznenia relaxácie na 25 % kontrolnej amplitúdy zášklbu) pri podaní 0,6 mg/kg rokurónium-bromidu je 30 – 40 minút. Celkové trvanie účinku (čas do spontánneho odoznenia relaxácie na 90 % kontrolnej amplitúdy zášklbu) je 50 minút. Priemerný čas spontánneho obnovenia amplitúdy zášklbu z 25 na 75 % (index odoznenia) po bolusovej dávke 0,6 mg/kg rokurónium-bromidu je 14 minút. Pri nižšom dávkovaní 0,3 – 0,45 mg/kg rokurónium-bromidu (1 – 1,5 x ED₉₀) je nástup účinku pomalší a trvanie účinku je kratšie. Pri vyšších dávkach 2 mg/kg je klinické trvanie účinku 110 minút.

Intubácia počas rutínnej anestézie

Do 60 sekúnd po intravenóznom podaní dávky 0,6 mg/kg rokurónium-bromidu (2 x ED₉₀ pri intravenózne anestézii) je možné dosiahnuť vhodné podmienky na intubáciu takmer u všetkých pacientov, z ktorých 80 % prípadov intubácie je hodnotených ako vynikajúce. Celková svalová paralýza dostatočná pre akýkoľvek typ chirurgického výkonu nastáva do 2 minút. Po podaní 0,45 mg/kg rokurónium-bromidu sú prítomné vhodné podmienky na intubáciu po 90 sekundách.

Rýchly úvod do celkovej anestézie

Počas rýchleho úvodu do celkovej anestézie sa vhodné podmienky na intubáciu dosiahnu do 60 sekúnd pri použití propofolu u 93 % alebo pri použití fentanylu/tiopentalu u 96 % pacientov po dávke 1 mg/kg rokurónium-bromidu. Z toho sa 70 % prípadov hodnotí ako vynikajúce. Klinické trvanie účinku pri tejto dávke dosahuje 1 hodinu, počas ktorej sa nervovosvalová blokáda môže bezpečne zvrátiť. Po dávke 0,6 mg/kg rokurónium-bromidu sa dosiahnu vhodné podmienky na intubáciu do 60 sekúnd pri rýchlom úvode do celkovej anestézie u 81 % pacientov pri použití propofolu alebo u 75 % pacientov pri použití fentanylu/tiopentalu.

Pediatrickí pacienti

Priemerný čas nástupu účinku u dojčiat, batoliat a detí pri dávke 0,6 mg/kg pri intubácii je mierne kratší ako čas nástupu účinku u dospelých. Porovnanie v rámci vekových skupín u pediatrických pacientov ukázalo, že priemerný čas nástupu účinku u novorodencov a dospievajúcich (1,0 min) je mierne dlhší, než u dojčiat, batoliat a detí (0,4; 0,6 a 0,8 min v uvedenom poradí). Trvanie relaxácie a čas potrebný na odoznenie relaxácie je o niečo kratší u detí ako u dojčiat a dospelých. Porovnanie v rámci vekových skupín u pediatrických pacientov preukázalo, že priemerný čas opätovného

zaznamenania T₃ bol predĺžený u novorodencov a dojčiat (56,7 a 60,7 min v uvedenom poradí) v porovnaní s batolátami, deťmi a dospelými (45,4; 37,6 a 42,9 min v uvedenom poradí).

Priemerný čas (štandardná odchýlka) do nástupu účinku a klinického trvania účinku po úvodnej dávke* 0,6 mg/kg rokurónia pri intubácii počas anestézie (udržiavanie) sevofluránom/oxidom dusným a izofluránom/oxidom dusným (pediatrickí pacienti), skupina pacientov definovaná protokolom (Per-Protocol, PP group)

	Čas do maximálnej blokády** (min)	Čas do opätovného zaznamenania T ₃ ** (min)
Novorodenci (0 – 27 dní) n = 10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n = 9
Dojčatá (28 dní – 2 mesiace) n = 11	0,44 (0,19) n = 10	60,71 (16,52)
Batolátá (3 mesiace – 23 mesiacov) n = 28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n = 27
Deti (2 – 11 rokov) n = 34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
Dospelí (12 – 17 rokov) n = 31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n = 30

* Dávka rokurónia podaná do 5 sekúnd.

** Počítané od ukončenia podania dávky rokurónia pri intubácii.

Geriatrickí pacienti a pacienti s ochorením pečene a/alebo žlčových ciest a/alebo zlyhaním obličiek
Trvanie účinku udržiavacích dávok 0,15 mg/kg rokurónium-bromidu môže byť o niečo dlhšie pri anestézii enfluránom a izofluránom u geriatrických pacientov a u pacientov s ochorením pečene a/alebo ochorením obličiek (približne 20 minút) ako u pacientov bez poškodenia funkcií exkrečných orgánov pri intravenózne anestézii (približne 13 minút) (pozri časť 4.2). Nepozoroval sa kumulatívny účinok (progressívne predlžovanie trvania účinku) pri opakovanom podávaní udržiavacích dávok pri odporúčanej hladine.

Jednotka intenzívnej starostlivosti

Po kontinuálnej infúzii na jednotke intenzívnej starostlivosti závisí čas potrebný na obnovenie koeficientu série štyroch podnetov na 0,7 od stupňa blokády na konci infúzie. Po kontinuálnej infúzii počas 20 hodín alebo viac je medián času (rozsah) medzi odpoveďou T₂ na sériu štyroch podnetov a obnovením koeficientu série štyroch podnetov na 0,7 približne 1,5 (1 – 5) hodín u pacientov bez multiorgánového zlyhania a 4 (1 – 25) hodín u pacientov s multiorgánovým zlyhaním.

Kardiovaskulárny chirurgický výkon

U pacientov, ktorí podstupujú kardiovaskulárny chirurgický výkon, sú najčastejšími kardiovaskulárnymi zmenami počas nástupu maximálnej blokády po podaní 0,6 – 0,9 mg/kg Esmeronu mierne a klinicky nevýznamné zvýšenie tepovej frekvencie do 9 % a zvýšenie priemerného arteriálneho krvného tlaku až do 16 % v porovnaní s referenčnými hodnotami.

Reverzia svalovej relaxácie

Účinok rokurónia je možné antagonizovať buď sugammadexom alebo inhibítormi acetylcholinesterázy (neostigmín, pyridostigmín alebo edrofónium). Sugammadex je možné podať na rutinnú reverziu (pri 1 – 2 svalových záškľboch do opätovného zaznamenania T₂) alebo na akútnu reverziu (3 minúty po podaní rokurónium-bromidu). Inhibítory acetylcholinesterázy sa môžu podať pri opätovnom zaznamenaní T₂ alebo pri prvých klinických prejavoch odznievania relaxácie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenóznom podaní jednorazovej bolusovej dávky rokurónium-bromidu je časový priebeh koncentrácie v plazme v troch exponenciálnych fázach. U zdravých dospelých je priemerný (95 % IS)

polčas eliminácie 73 (66 – 80) minút, (zdanlivý) distribučný objem v rovnovážnom stave je 203 (193 – 214) ml/kg a plazmatický klírens je 3,7 (3,5 – 3,9) ml/kg/min.

Rokurónium sa vylučuje močom a žlčou. Močom sa vylúči približne 40 % počas 12 – 24 hodín. Po injekčnom podaní rádioaktívne značenej dávky rokuronium-bromidu sa zistilo, že vylučovanie rádioaktívne značenej dávky prebieha v priemere 47 % močom a 43 % stolicou počas 9 dní. Približne 50 % sa vylučuje ako pôvodná látka.

Pediatrickí pacienti

Farmakokinetika rokuronium-bromidu u pediatrických pacientov (n = 146) vo vekovom rozpätí od 0 do 17 rokov sa hodnotila pomocou populačnej analýzy združených farmakokinetických údajov z dvoch klinických skúšaní anestézie sevofluránom (indukcia) a izofluránom/oxidom dusným (udržiavanie). Zistilo sa, že všetky farmakokinetické parametre boli lineárne proporcionálne k telesnej hmotnosti znázornenej pomocou podobného klírensu (l/h/kg). Distribučný objem (l/kg) a polčas eliminácie (h) sa znižuje s vekom (roky). Farmakokinetické parametre typických pediatrických pacientov v rámci každej vekovej skupiny sú zhrnuté nižšie:

Odhadované farmakokinetické (FK) parametre (priemer [štandardná odchýlka]) rokuronium-bromidu u typických pediatrických pacientov počas anestézie sevofluránom a oxidom dusným (indukcia) a izofluránom a oxidom dusným (udržiavacia anestézia)

FK parametre	Vekové rozmedzie pacientov				
	Donosení novorodenci (0 – 27 dní)	Dojčatá (28 dní až 2 mesiace)	Batoľatá (3 – 23 mesiacov)	Deti (2 – 11 rokov)	Dospievajúci (12 – 17 rokov)
CL (l/h/kg)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Distribučný objem (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} β (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

Geriatrickí pacienti a pacienti s ochorením pečene a/alebo žlčových ciest a/alebo zlyhaním obličiek

V kontrolovaných štúdiách bol plazmatický klírens u geriatrických pacientov a u pacientov s dysfunkciou obličiek znížený, vo väčšine štúdií však bez dosiahnutia hladiny štatistickej významnosti. U pacientov s ochorením pečene je priemerný polčas eliminácie predĺžený o 30 minút a priemerný plazmatický klírens znížený o 1 ml/kg/min. (Pozri časť 4.2).

Jednotka intenzívnej starostlivosti

Ak sa podáva formou kontinuálnej infúzie na uľahčenie mechanickej ventilácie počas 20 hodín alebo dlhšie, zvyšuje sa priemerný polčas eliminácie a priemerný (zdanlivý) distribučný objem v rovnovážnom stave. V kontrolovaných klinických štúdiách sa zistil veľký rozdiel medzi jednotlivými pacientmi súvisiaci s charakterom a rozsahom (multi)orgánového zlyhania a individuálnymi charakteristikami pacienta. U pacientov s multiorgánovým zlyhaním bol zistený priemerný (± štandardná odchýlka) eliminačný polčas 21,5 (± 3,3) hodiny, (zdanlivý) distribučný objem v rovnovážnom stave 1,5 (± 0,8) l/kg a plazmatický klírens 2,1 (± 0,8) ml/kg/min.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Neexistuje zodpovedajúci zvierací model, ktorý by napodobnil obvykle veľmi komplexnú klinickú situáciu u pacienta na JIS. Preto sa pri bezpečnosti Esmeronu pri použití na uľahčenie umelej pľúcnej ventilácie na jednotke intenzívnej starostlivosti vychádza prevažne z výsledkov klinických štúdií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

octan sodný (na úpravu pH)
chlorid sodný
kyselina octová (na úpravu pH)
voda na injekcie

Neboli pridané žiadne konzervačné látky.

6.2 Inkompatibility

Fyzikálna inkompatibilita Esmeronu sa preukázala po jeho pridaní do roztokov obsahujúcich nasledovné liečivá: amfotericín, amoxicilín, azatioprin, cefazolín, kloxacilín, dexametazón, diazepam, enoximón, erytromycín, famotidín, furosemid, sodná soľ hydrokortizón-sukcinátu, inzulín, metohexital, metylprednizolón, sodná soľ prednizolón-sukcinátu, tiopental, trimetoprim a vankomycín. Esmeron je tiež inkompatibilný s Intralipidom.

Esmeron sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Pokiaľ sa Esmeron podáva tou istou infúznou súpravou, ktorou sa podávajú aj iné liečivá, je nevyhnutné, aby sa táto infúzna súprava dôkladne prepláchl (napr. 0,9 % roztokom NaCl) medzi podaním Esmeronu a takých liečiv, u ktorých sa dokázala inkompatibilita s Esmeronom alebo u ktorých sa nestanovovala kompatibilita s Esmeronom.

6.3 Čas použiteľnosti

Esmeron má čas použiteľnosti 3 roky, ak sa uchováva podľa predpísaných podmienok (pozri Špeciálne upozornenia na uchovávanie). Dátum uvedený na škatuľke a na štítku injekčnej liekovky je dátum expirácie; to je dátum, do ktorého je možné Esmeron používať. Keďže Esmeron neobsahuje konzervačné látky, roztok sa po otvorení injekčnej liekovky musí použiť okamžite.

Po nariadení Esmeronu infúznymi roztokmi (pozri časť 6.6) bola chemická a fyzikálna stabilita preukázaná počas 72 hodín pri teplote 30 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má nariadený liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávania po otvorení a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ/ten, kto liek podáva, a zvyčajne by nemal byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ nariadenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Liek sa môže uchovávať mimo chladničky pri teplote do 30 °C maximálne počas 3 mesiacov. Liek sa môže uložiť do chladničky a vybrať z chladničky kedykoľvek v priebehu 36 mesiacov času použiteľnosti, celkový čas uchovávania mimo chladničky však nesmie presiahnuť 3 mesiace. Čas uchovávania nesmie presiahnuť čas použiteľnosti vyznačený na obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebné sklenené ampulky a injekčné liekovky (25R DIN, typ I – Ph.Eur.) so sivým gumeným uzáverom (PH4405/50, 20 mm, typ I – Ph.Eur.) a odklápacím viečkom uložené v kartónovej škatuľke.

Veľkosti balenia: 10 x 5 ml sklenené ampulky
10 x 5 ml injekčné liekovky
10 x 10 ml sklenené ampulky
10 x 10 ml injekčné liekovky

12 x 5 ml sklenené ampulky
12 x 5 ml injekčné liekovky

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Gumené zátky na injekčných liekovkách neobsahujú latex.

Pri korešpondencii uvádzajte, prosím, číslo šarže lieku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Uskutočnili sa štúdie kompatibility s nasledovnými infúznymi roztokmi: pri nominálnych koncentráciách 0,5 mg/ml a 2,0 mg/ml sa dokázala kompatibilita Esmeronu s: 0,9 % roztokom NaCl, 5 % roztokom glukózy, 5 % glukózou vo fyziologickom roztoku, sterilnou vodou na injekcie, Ringerovým laktátovým roztokom a s Haemaccelom. Podávanie sa má začať ihneď po zmiešaní a má byť ukončené do 24 hodín. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem
P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

63/0018/01-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. januára 2001
Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. novembra 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2023