

VALMISTEYHTEEN VETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Esmeron 10 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Rokuronibromidi 10 mg/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

pH: 3.8–4.2

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Esmeron on indisoitu käytettäväksi aikuisille ja lapsille (vastasyntyneistä nuoriin [0–18-vuotiaat]) yleisanestesian lisänä helpottamaan trakean intubaatiota rutiininomaisen induktion aikana ja tuottamaan luurankolihasien relaksaatio leikkauksen aikana. Aikuisilla Esmeron on indisoitu myös helpottamaan trakean intubaatiota nopean induktion aikana sekä intubaation ja mekaanisen ventilaation helpottamiseksi tehohoitoyksikössä.

4.2 Annostus ja antotapa

Muiden neuromuskulaaristen salpaajien tavoin Esmeron tulee antaa ainoastaan sellaisen kokeneen lääkärin toimesta tai valvonnassa, joka on perehtynyt tällaisten lääkkeiden vaikutukseen ja käyttöön.

Muiden neuromuskulaaristen salpaajien tavoin myös Esmeronin annostus on määritettävä yksilöllisesti. Annosta määritettäessä on otettava huomioon anestesiamenetelmä sekä leikkauksen arvioitu kesto, sedaatiomenetelmä sekä mekaanisen ventilaation arvioitu kesto, mahdolliset interaktiot muiden samanaikaisesti annettavien lääkkeiden kanssa sekä potilaan tila. Neuromuskulaarista salpausta ja toipumista on seurattava asianmukaisen neuromuskulaarisen valvontamenetelmän avulla.

Inhalaatioanesteetit voimistavat Esmeronin neuromuskulaarista salpausvaikutusta.

Vaikutuksen voimistuminen muuttuu anestesian aikana kliinisesti merkitseväksi, kun höyrystyvää lääkeainetta on kudoksessa yhteisvaikutuksia aiheuttavina pitoisuuksina. Siksi Esmeron-annosta on sovitettava pienentämällä ylläpitoannoksia ja pidentämällä niiden antoväliä tai hidastamalla infuusionopeutta pitkissä (yli tunnin kestävässä) leikkauksissa, joissa käytetään inhalaatioanesteetteja (ks. kohta 4.5).

Seuraavia aikuispotilaiden annostussuosituksia voidaan käyttää yleisinä suuntaviivoina trakean intubaatioissa ja lihasrelaksaatioissa niin lyhyt- kuin pitkäkestoisissa kirurgisissa toimenpiteissä sekä käytettäessä valmistetta tehohoitoyksikössä.

Kirurgiset toimenpiteet

Trakean intubaatio

Rutiinianestesiassa intubaatioon käytettävä vakioannos on 0,6 mg/kg rokuronibromidia, jolla saadaan aikaan riittävät intubaatio-olosuhteet 60 sekunnin kuluessa lähes kaikilla potilailla. Intubaation helpottamiseksi anestesian nopean induktion yhteydessä suositeltava rokuronibromidiannos on 1,0 mg/kg, jolla saadaan aikaan riittävät intubaatio-olosuhteet 60 sekunnin kuluessa lähes kaikilla potilailla. Jos anestesian nopean induktion yhteydessä käytetään annosta 0,6 mg/kg, suositellaan potilaan intuboinnista 90 sekunnin kuluttua rokuronidibromidin annosta.

Rokuronibromidin käyttö anestesian nopeassa induktiossa keisarileikkauksen yhteydessä, katso kohta 4.6.

Suuremmat annokset

Jos jonkin yksittäisen potilaan kohdalla on syytä valita suurempi annos, aloitusannoksena on käytetty 2 mg/kg rokuronibromidia. Sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvia haittavaikutuksia ei ole tällöin havaittu. Näiden suurten rokuronibromidiannosten käyttö nopeuttaa vaikutuksen alkamista ja pidentää vaikutuksen kestoa (ks. kohta 5.1).

Ylläpitoannostus

Suosittelava ylläpitoannostus on 0,15 mg/kg rokuronibromidia. Pitkäkestoisessa inhalaatioanestesiassa annos on pienennettävä 0,075–0,1 mg/kg. Ylläpitoannoksia suositellaan vasta kun nykäysvaste on palautunut 25 %:iin kontrollitasosta, eli 2–3 vastetta näkyä train of four -stimulaatiossa.

Jatkuva infuusio

Jos rokuronibromidi annetaan jatkuvana infuusiona, suositellaan ensin kyllästysannoksena 0,6 mg/kg rokuronibromidia, ja kun neuromuskulaarinen salpaus alkaa hävitä, aloitetaan infuusio. Infuusionopeus on sovitettava siten, että nykäysvaste pysyy vähintään 10 %:na kontrollitasosta, eli niin että 1 - 2 vastetta näkyä train of four -stimulaatiossa. Tämätasoisien neuromuskulaarisen salpauksen säilymiseen tarvittava infuusionopeus on aikuisilla yleensä 0,3 - 0,6 mg/kg/h laskimonsisäisessä anestesiassa ja 0,3 - 0,4 mg/kg/h inhalaatioanestesiassa. Neuromuskulaarisen salpauksen jatkuva seuranta on suositeltavaa, sillä tarvittava infuusionopeus vaihtelee potilaittain ja käytetyn anestesiamenetelmän mukaan.

Pediatriset potilaat

Vastasyntyneille (0–27 päivää), pikkulapsille (28 päivää–2 kuukautta), taaperoilta (3–23 kuukautta), lapsille (2–11-vuotiaat) ja nuorille (12–17-vuotiaat) suositeltava intubaatioannos tavanomaisessa anestesiassa sekä ylläpitoannos on sama kuin vastaava aikuisten annos. Yksittäinen intubaatioannos vaikuttaa kuitenkin pidempään vastasyntyneillä ja pikkulapsilla kuin lapsilla (ks. kohta 5.1).

Lukuunottamatta 2–11-vuotiaita lapsia, jatkuva infuusionopeus on lapsipotilailla sama kuin aikuisilla. 2–11-vuotiailla lapsilla infuusion nopeuttaminen saattaa olla tarpeen. Niinpä infuusio suositellaan heidän kohdallaan aloitettavaksi aikuisten vastaavalla nopeudella. Sen jälkeen infuusionopeutta sovitetaan siten, että nykäysvaste pysyy vähintään 10 %:ssa kontrollitasosta, tai niin, että 1–2 vastetta näkyä train of four -stimulaatiossa toimenpiteen aikana.

Kokemus rokuronibromidin käytöstä lapsipotilailla nopeassa anestesian induktiossa on rajoittunutta. Siksi lapsipotilailla rokuronibromidin käyttöä ei suositella trakean intubaatio-olosuhteiden saavuttamiseksi nopeassa anestesian induktiossa.

Iäkkäät potilaat, maksan ja/tai sappiteiden sairaus ja/tai munuaisten vajaatoiminta
Iäkkäillä potilailla, maksan ja/tai sappiteiden sairauksissa ja/tai munuaisten vajaatoiminnassa intubaatioon käytettävä vakioannos rutiinianestesiassa on 0,6 mg/kg rokuronibromidia. Anestesian nopean induktion yhteydessä tulee harkita 0,6 mg/kg annoksen käyttöä potilailla, joilla vaikutus todennäköisesti kestää pitkään. Käytetystä anestesiatekniikasta riippumatta suositeltava ylläpitoannos on näillä potilailla 0,075–0,1 mg/kg rokuronibromidia, ja suositeltava infuusionopeus on 0,3–0,4 mg/kg/h/ (ks. Jatkuva infuusio). (Ks. myös kohta 4.4)

Ylipainoiset ja lihavat potilaat

Ylipainoisilla tai lihavilla potilailla (ruumiinpaino vähintään 30 % yli ihannepainon) annoksia on pienennettävä ihannepainon mukaiseksi.

Käyttö tehohoitoyksikössä

Trakean intubaatio

Trakean intubaatioissa käytetään samoja annoksia kuin yllä kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä.

Ylläpitoannostus

Aluksi suositeltu kyllästysannos on 0,6 mg/kg rokuronibromidia, jonka jälkeen siirrytään jatkuvaan infuusioon heti kun nykäysvaste train of four -stimulaatioissa on palautunut 10 %:iin, eli kun yksi tai kaksi vastetta näkyy train of four -stimulaatioissa. Annostus on aina titrattava potilaan yksilöllisen vasteen mukaan. Aikuispotilailla 80–90 %:n neuromuskulaarisen salpauksen (1–2 vastetta train of four -stimulaatioissa) ylläpitoon suositeltu infuusionopeus on 0,3–0,6 mg/kg/h ensimmäisen tunnin ajan, jonka jälkeen infuusionopeutta hidastetaan seuraavien 6–12 tunnin aikana potilaan yksilöllisen vasteen mukaan. Sen jälkeen yksilöllinen annostarve pysyy suhteellisen vakaana. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on infuusionopeuksissa todettu suuria vaihteluita potilaiden välillä, siten että keskimääräinen infuusionopeus on ollut 0,2–0,5 mg/kg/h riippuen elinvaurion (-vaurioiden) luonteesta ja laajuudesta, muusta samanaikaisesta lääkityksestä ja potilaan yksilöllisistä ominaisuuksista. Ärsykkeen välittymistä hermo-lihasliitoksessa on syytä seurata parhaan mahdollisen yksilöllisen potilasvalvonnan turvaamiseksi. Pisin tutkittu valmisteen käyttöaika on 7 päivää.

Erytisyryhmät

Esmeronia ei suositella käytettäväksi lapsipotilailla eikä iäkkäillä potilailla mekaanisen ventiloinnin helpottamiseksi tehohoidossa puutteellisen turvallisuutta ja tehoa koskevan tiedon vuoksi.

Antotapa

Esmeron annostellaan laskimonsisäisesti joko bolusinjektiona tai jatkuvana infuusiona (katso kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai bromidi-ioneille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska Esmeron lamaa hengityslihakset, ventilaatiotuki on välttämätön, kunnes spontaanihengitys on palautunut riittävällä tavalla. Muiden neuromuskulaaristen salpaajien

tavoin on tärkeää ennakoida intubaatiovaikeudet, etenkin silloin kun valmistetta käytetään osana anestesian nopeaa induktiotekniikkaa. Jos intubaatiovaikeuksia esiintyy ja kliininen tila edellyttää rokuronin vaikutuksen välitöntä kumoamista tulee sugammadeksiin käyttöä neuromuskulaarisen salpauksen kumoamiseksi harkita.

Muiden neuromuskulaaristen salpaajien tavoin myös Esmeronin käytön yhteydessä on raportoitu jäännöskurarisaatiota. Jäännöskurarisaatiosta aiheutuvien komplikaatioiden välttämiseksi potilaan ekstubointia suositellaan vasta, kun potilas on palautunut riittävästi neuromuskulaarisen salpauksen vaikutuksesta. Iäkkäillä potilailla (65-vuotiaat tai vanhemmat) residuaalisen neuromuskulaarisen salpauksen riski voi kasvaa. Muut tekijät, jotka voivat aiheuttaa jäännöskurarisaation leikkauksen jälkeisen ekstubaation jälkeen (kuten lääkkeiden yhteisvaikutus tai potilaan tila), tulee myös ottaa huomioon. Jos vastavaikuttajan käyttö ei kuulu normaaliin kliiniseen toimintatapaan, vastavaikuttajan (kuten sugammadeksi tai asetyyliholiiniesteraasin estäjä) käyttöä on syytä harkita erityisesti silloin, kun jäännöskurarisaation esiintyminen on todennäköisintä.

Anafylaktisia reaktioita voi ilmetä neuromuskulaaristen salpaajien annon jälkeen. Varoimenpiteistä tällaisten reaktioiden varalta tulee aina huolehtia. Erityisiin varoimenpiteisiin on ryhdyttävä etenkin silloin, kun potilaalla on aiemmin esiintynyt anafylaktisia reaktioita lihasrelaksanttien yhteydessä, koska allergisia ristireaktioita lihasrelaksanteille on raportoitu.

Tehohoitoyksiköissä on neuromuskulaaristen salpaajien pitkäkestoisen käytön jälkeen yleisesti todettu lihaslaman ja/tai luustolihassten heikkouden keston pidentymistä. Jotta mahdollinen neuromuskulaarisen salpauksen keston pidentyminen ja/tai yliannostus voitaisiin estää, on erityisen suositeltavaa seurata neuromuskulaarisen ärsykkeen välittymistä jatkuvasti koko neuromuskulaarisen salpaajan käytön ajan. Lisäksi on huolehdittava potilaiden riittävästä kivunlievityksestä ja sedaatiosta. Neuromuskulaarisen salpaajan annostus on titrattava potilaan yksilöllisen vasteen mukaan ja ne saa antaa vain niiden vaikutukset ja asianmukaiset neuromuskulaariset valvontamenetelmät tunteva kokenut lääkäri tai muu hoitohenkilö hänen valvonnassaan.

Tehohoitoyksikössä kortikosteroidihoitoon yhdistetyn ei-depolarisoivan neuromuskulaarisen salpaajan pitkäkestoisen käytön jälkeen on usein raportoitu myopatiatapauksia. Sen vuoksi sekä kortikosteroideja että neuromuskulaarisia salpaajia saavilla potilailla neuromuskulaarisen salpaajan käyttöajan on oltava mahdollisimman lyhyt.

Jos potilas on intuboitu suksametonilla, ei Esmeronia tule antaa potilaalle ennen kuin potilas on kliinisesti toipunut suksametonilla aikaansaadusta neuromuskulaarisesta salpauksesta.

Ennen anestesian aloittamista lääkäreiden on oltava tietoisia malignin hypertermian ensioireista, sen vahvistavasta diagnoosista ja hoidosta vaikka tunnettuja laukaisevia tekijöitä ei olisikaan, koska rokuronibromidia käytetään aina yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, ja koska anestesiaan liittyy malignin hypertermian riski. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu, että rokuronibromidi olisi malignin hypertermian laukaiseva tekijä. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on havaittu harvoja maligni hypertermia -tapauksia Esmeronin käytön aikana. Syy-yhteyttä ei ole kuitenkaan osoitettu.

Seuraavat sairaustilat saattavat vaikuttaa Esmeronin farmakokinetiikkaan ja/tai farmakodynamiikkaan:

Maksan ja/tai sappiteiden sairaus ja munuaisten vajaatoiminta

Koska rokuroni erittyy virtsaan ja sappeen, sitä tulee käyttää varoen potilailla, joilla on kliinisesti merkitsevä maksan ja/tai sappiteiden sairaus ja/tai munuaisten vajaatoiminta.

Vaikutusajan on havaittu pitenevän näillä potilailla, kun annos on 0,6 mg/kg rokuronibromidia.

Pitkittynyt verenkiertoaika

Vaikutuksen alkaminen voi viivästyä tiloissa, joissa verenkiertoaika on pitkittynyt, kuten sydän- ja verisuonisairauksissa, iäkkäillä potilailla ja turvotuksen suurentaessa jakautumistilavuutta. Myös lääkkeen vaikutusaika voi pidentyä alentuneen plasmapuhdistuman vuoksi.

Neuromuskulaarinen sairaus

Muiden neuromuskulaaristen salpaajien tavoin Esmeronin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta neuromuskulaarisen sairauden hoidossa tai poliomyeliitin jälkeen, koska ne voivat muuttaa salpausvastetta huomattavasti. Muutoksen voimakkuus ja suunta voivat vaihdella suuresti. Jo pienet Esmeron-annokset voivat vaikuttaa voimakkaasti myasthenia gravis tai myasteenista oireyhtymää (Eaton-Lambertin oireyhtymää) sairastaviin potilaisiin, ja Esmeron-annos onkin sovitettava vasteen mukaan.

Hypotermia

Hypotermisissä olosuhteissa tehtävissä leikkauksissa Esmeronin neuromuskulaarinen salpausvaikutus todennäköisesti voimistuu ja pitkittyy.

Lihavuus

Muiden neuromuskulaaristen salpaajien tavoin myös Esmeronin vaikutus saattaa pitkittyä ja nykäysvasteen spontaani toipuminen viivästyä lihavilla potilailla, jos käytetyt annokset on laskettu todellisen ruumiinpainon mukaan.

Palovammat

Palovammapotilaille voi kehittyä resistenssi ei-depolarisoivia neuromuskulaarisia salpaajia vastaan. Annoksen titraaminen vasteen mukaan on suositeltavaa.

Tilat, jotka saattavat voimistaa Esmeronin vaikutuksia

Hypokalemia (esim. vaikea-asteisen oksentelun, ripulin ja diureettihoidon jälkeen), hypermagnesemia, hypokalsemia (suurten verensiirtojen jälkeen), hypoproteinemia, dehydraatio, asidoosi, hyperkapnia, kakeksia. Vaikeat elektrolyyttitasapainon häiriöt, veren pH:n muutokset tai dehydraatio on mahdollisuuksien mukaan aina korjattava.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioampulli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavien lääkkeiden on osoitettu vaikuttavan ei-depolarisoivien neuromuskulaaristen salpaajien vaikutuksen voimakkuuteen ja keston.

Muiden lääkkeiden vaikutus Esmeroniin

Tehoa lisäävät:

- Halogenoidut höyrystyvät anesteetit voimistavat Esmeronin neuromuskulaarista salpausta. Tämä vaikutus tulee esiin vain ylläpitoannosten yhteydessä (ks. kohta 4.2). Salpauksen kumoaminen asetyylikoliiniesteraasin estäjillä saattaa myös olla estynyt.
- Suksametonin avulla tehdyn intubaation jälkeen (ks. kohta 4.4).

- Kortikosteroidien ja Esmeronin pitkäkestoinen yhteiskäyttö tehohoitoyksikössä saattaa johtaa neuromuskulaarisen salpauksen pitkittymiseen tai myopatiaan (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.8).

Muut lääkkeet:

- antibiootit: aminoglykosidi-, linkosamidi- ja polypeptidiantibiootit, asyyliminopenisilliinit
- diureetit, kinidiini, ja sen isomeeri kiniini, magnesiumsuolat, kalsiumkanavan estäjät, litiumsuolat
- paikallispuudutteet (laskimonsisäinen lidokaiini, epiduraalinen bupivakaiini) ja fenytoiinin ja beetasalpaajien samanaikainen käyttö.

Kurarisaation uusiutumista (rekurarisatio) on raportoitu leikkauksen jälkeen annettujen aminoglykosidi-, linkosamidi-, polypeptidi- ja asyyliminopenisilliiniantibioottien, kinidiinin, kiniinin ja magnesiumsuolojen yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Tehoa heikentävät:

- Aiempi krooninen fenytoiinin tai karbamatsepiinin käyttö
- Proteaasin estäjät (gabeksaatti, ulinastatiini).

Vaihteleva vaikutus:

- Muiden ei-depolarisoivien neuromuskulaaristen salpaajien antaminen yhdessä Esmeronin kanssa saattaa saada aikaan neuromuskulaarisen salpauksen heikentymisen tai voimistumisen riippuen lääkeseinien antojärjestyksestä sekä käytetystä neuromuskulaarisesti salpaavasta lääkeaineesta.
- Suksametoni Esmeronin jälkeen annettuna saattaa aiheuttaa Esmeronin neuromuskulaarisen salpausvaikutuksen vahvistumisen tai heikentymisen.

Esmeronin vaikutus muihin lääkkeisiin

Esmeronin anto lidokaiiniin yhdistettynä saattaa johtaa lidokaiinin vaikutuksen nopeampaan alkamiseen.

Pediatriset potilaat

Muodollisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Edellä mainitut aikuisilla esiintyvät yhteisvaikutukset ja kohdassa 4.4 mainitut varoitukset on huomioitava myös lapsipotilaiden kohdalla.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Rokuronibromidille altistuksesta raskausaikana ei ole olemassa kliinistä tietoa.

Eläintutkimukset eivät ole osoittaneet rokuronilla olevan suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion-/sikiönkehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Esmeronia raskauden aikana.

Keisarileikkaus

Esmeronia voidaan käyttää keisarileikkauksessa osana nopeaa induktiotekniikkaa edellyttäen, ettei intubaatiovaikeuksia ole odotettavissa ja että anesteettia annetaan riittävä annos, tai suksametonilla helpotetun intubaation jälkeen. Esmeron on osoitettu turvalliseksi 0,6 mg/kg:n annoksella keisarileikkauksessa. Esmeron ei vaikuta Apgar-pisteisiin, sikiön lihastonukseen eikä kardiorespiratoriseen adaptaatioon. Napanuorasta otetun verinäytteen perusteella on ilmeistä, että rokuronibromidia siirtyy istukan läpi vain rajoitettu määrä, mikä ei aiheuta havaittavia kliinisiä haittavaikutuksia vastasyntyneelle.

Huom. 1: 1,0 mg/kg:n annosta on tutkittu anestesian nopeassa induktiossa, mutta ei keisarileikkauspotilailla. Tämän vuoksi ainoastaan annosta 0,6 mg/kg suositellaan käytettäväksi näillä potilailla.

Huom. 2: Neuromuskulaarisilla salpaajilla aiheutetun neuromuskulaarisen salpauksen kumoutuminen voi estyä tai olla epätydyttävä potilailla, jotka saavat magnesiumsuoloja raskausmyrkytykseen, koska magnesiumsuolat voimistavat neuromuskulaarista salpausta. Siksi Esmeron-annosta on näillä potilailla pienennettävä ja sovitettava nykäysvasteen mukaan.

Imetys

Esmeronin erittymisestä äidinmaitoon ihmisillä ei ole tietoa. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on rintamaidossa todettu merkityksettömiä määriä Esmeronia. Esmeronia saa antaa imettävälle naiselle vain, jos hoitava lääkäri arvioi hoidosta koituvat hyödyt suuremmiksi kuin riskit. Yhden kerta-annoksen jälkeen suositellaan pidättäytymään imettämästä viiden rokuronin eliminaation puolintumisajan verran eli noin 6 tunnin ajan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Koska Esmeronia käytetään yleisanestesian liittämissä hoitona, polikliinisten potilaiden kohdalla on huomioitava tavanomaiset varotoimet yleisanestesian jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin esiintyviä haittavaikutuksia ovat injektiokohdan kipu/reaktio, vitaalinelintoiminnoissa ilmenneet muutokset, ja neuromuskulaarisen salpauksen pitkittyminen. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat olleet anafylaktiset ja anafylaktoidiset reaktiot sekä niihin liittyvät oireet. Katso myös tarkempi selvitys seuraavassa taulukossa.

MedDRA-luokituksen mukainen elinjärjestelmä	Haittavaikutukset Preferred term -järjestelmän mukaan ¹		
	Melko harvinaisen/harvinaisen ² (<1/100, >1/10 000)	Hyvin harvinaisen (<1/10 000)	Tuntematon
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys Anafylaktinen reaktio Anafylaktoidinen reaktio Anafylaktinen sokki Anafylaktoidinen sokki	
Hermosto		Veltohalvaus	
Silmät			Mydriaasi ³ Valojäykkä mustuainen ³
Sydän	Takykardia		Koumissin oireyhtymä
Verisuonisto	Matala verenpaine	Verenkierron romahtaminen ja sokki	

MedDRA-luokituksen mukainen elinjärjestelmä	Haittavaikutukset Preferred term -järjestelmän mukaan ¹		
	Melko harvinainen/harvinainen ² (<1/100, >1/10 000)	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Tuntematon
		Punoitus / punastuminen	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Bronkospasmi	
Iho ja ihonalainen kudus		Angioneuroottinen turvotus Nokkosihottuma Ihottuma Erytematoottinen ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihashyökkös ⁴ Steroidimyopatia ⁴	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Lääkkeen vaikutuksen puuttuminen Lääkkeen vaikutuksen/hoitovasteen heikkeneminen Lääkkeen vaikutuksen/hoitovasteen voimistuminen Injektiokohdan kipu Injektiokohdan reaktio	Kasvojen turvotus	
Vammat ja myrkytykset	Neuromuskulaarisen salpauksen pitkittyminen Anestesiasta toipumisen viivästyminen	Anestesiaan liittyvät hengitysteiden komplikaatiot	

MedDRA-versio 8.1

¹Esiintymistiheys on arvioitu myyntiluvan saamisen jälkeisten seurantaraporttien sekä yleisestä kirjallisuudesta saatujen tietojen perusteella

²Myyntiluvan saamisen jälkeen tapahtuvan seurannan perusteella ei voida antaa täsmällisiä esiintymislukuja. Tämän vuoksi raportointitiheys on jaettu ainoastaan kolmeen luokkaan yleensä esitetyn viiden sijasta.

³Veriaivoesteen mahdollisen läpäisevyyden lisääntymisen tai sen heikentymisen yhteydessä

⁴Tehohoitoyksikössä pitkäkestoisen käytön jälkeen

Anafylaksia

Neuromuskulaaristen salpaajien, Esmeron mukaan lukien, on raportoitu aiheuttavan vakavia anafylaktisia reaktioita, joskin ne ovat erittäin harvinaisia. Anafylaktisia/anafylaktoideja reaktioita ovat: bronkospasmi, sydämen ja verenkierron muutokset (esim. matala verenpaine, takykardia, verenkierron romahtaminen – sokki) sekä ihossa esiintyvät muutokset (esim. angioödeema, nokkosihottuma). Nämä reaktiot ovat joissakin tapauksissa johtaneet kuolemaan. Koska reaktiot voivat olla vakavia, niiden mahdollisuus on aina otettava huomioon ja tarvittavista varotoimista on huolehdittava.

Koska neuromuskulaaristen salpaajien tiedetään voivan aiheuttaa histamiinin vapautumista sekä paikallisesti injektio kohdassa että systeemisesti, tulee näitä lääkkeitä annettaessa aina ottaa huomioon mahdolliset kutina- ja punoitusreaktiot injektio kohdassa ja/tai yleistyneet

histamiinin aiheuttamaa muistuttavat (anafylaktoidiset) reaktiot (katso myös edellä kohta Anafylaksia).

Kliinisissä tutkimuksissa nopea 0,3–0,9 mg/kg:n rokuronibromidibolusinjektio on suurentanut plasman keskimääräisiä histamiinipitoisuuksia vain lievästi.

Neuromuskulaarisen salpauksen pitkittyminen

Ei-depolarisoivien salpaavien lääkeaineiden ryhmässä yleisimmin esiintyviä haittavaikutuksia ovat olleet lääkkeen farmakologisten vaikutusten pitkittyminen yli tarvittavan ajan. Tämä saattaa vaihdella luustolihasen heikkoudesta syvään ja pitkittyneeseen luustolihasen lamaan, joka johtaa hengitysvajeeseen tai apneaan.

Myopatia

Neuromuskulaaristen salpaajien käytön yhteydessä on raportoitu myopatiatapauksia, kun salpaajia on käytetty yhdessä kortikosteroidien kanssa tehohoitoyksiköissä.

Paikallisreaktiot injektiokohdassa

Anestesian nopean induktion aikana on raportoitu pistoskipua, etenkin jos potilas ei ole vielä täysin menettänyt tajuntaansa ja etenkin jos induktioaineena on käytetty propofolia. Kliinisissä tutkimuksissa pistoskipua on todettu 16 %:lla potilaista, joille anestesian nopea induktio tehtiin propofolilla ja alle 0,5 %:lla potilaista, joille se tehtiin fentanyyllillä ja tiopentaalilla.

Pediatriset potilaat

Meta-analyysi 11:sta kliinisestä tutkimuksesta lapsipotilailla (n=704), jotka käyttivät rokuronibromidia (korkeintaan annoksella 1 mg/kg) osoitti, että takykardiaa esiintyi haittavaikutuksena 1,4 %:lla lapsipotilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen sattuessa ja pitkittyneessä neuromuskulaarisessa salpauksessa potilaan ventilaation tukemista ja sedaatiota on jatkettava. Näissä tapauksissa neuromuskulaarinen salpaus voidaan kumota kahdella tapaa: (1) Sugammadeksiä voidaan käyttää aikuisille potilaille salpauksen välittömään kumoamiseen sekä syvän salpauksen kumoamiseen. Sugammadeksin suositeltu annos riippuu kumottavan hermo-lihassalpauksen voimakkuudesta. (2) Asetylikoliiniesteraasin estäjä (esim. neostigmiiniä, edrofonya, pyridostigmiiniä) tai sugammadeksiä voidaan käyttää heti spontaanin toipumisen alettua ja niitä tulee annostella riittävinä annoksina. Jos Esmeronin neuromuskulaariset vaikutukset eivät kumoudu asetilykoliiniesteraasin estäjällä, potilaan ventilaation tukemista on

jatkettava, kunnes spontaani hengitys palautuu. Asetyylikoliiniesteraasin estäjän toistuva annostelu voi olla vaarallista.

Eläinkokeissa verenkiertojärjestelmän toiminnan vaikea-asteinen heikkeneminen, joka lopulta johti sydänekollapsiin, ilmeni vasta, kun kumulatiivinen annos oli 750 x ED₉₀ (135 mg/kg rokuronibromidia).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynaamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Perifeerisesti vaikuttavat lihasrelaksantit, ATC-koodi: M03AC09

Vaikutusmekanismi

Esmeron (rokuronibromidi) on keskipitkävaikutteinen ei-depolarisoiva neuromuskulaarinen salpaaja, jonka vaikutus alkaa nopeasti ja jolla on kaikki tämän lääkeaineryhmän (kurare) tyypilliset farmakologiset vaikutukset. Se vaikuttaa sitoutumalla kilpailevasti motorisen päätelevyn kolinergeisiin nikotiinikoliinireseptoreihin. Asetyylikoliiniesteraasin estäjät, kuten neostigmiini, edrofony ja pyridostigmiini, kumoavat tämän vaikutuksen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

ED₉₀ (annos, joka heikentää peukalon nykäysvastetta 90 % kyynärhermon stimulaatiossa) on laskimonsisäisessä anestesiassa keskimäärin 0,3 mg/kg rokuronibromidia. ED₉₅ on pikkulapsilla (0,25 mg/kg) alhaisempi kuin aikuisilla (0,35 mg/kg) ja isommilla lapsilla (0,40 mg/kg).

0,6 mg/kg rokuronibromidiannostuksen kliininen vaikutus kestää (aika, joka kuluu kunnes spontaani toipuminen on 25 % kontrollinykäysvastetasosta) 30–40 minuuttia. Vaikutuksen kokonaiskesto (aika, joka kuluu kunnes spontaani toipuminen on 90 % kontrollinykäysvastetasosta) on 50 minuuttia. Nykäysvaste toipuu spontaanisti 25 %:sta 75 %:iin (toipumisindeksi) keskimäärin 14 minuutissa 0,6 mg/kg:n rokuronibromidin bolusinjektion jälkeen.

Pienemmillä, 0,3–0,45 mg/kg:n rokuronibromidiannostuksilla (1 - 1,5 x ED₉₀) vaikutus alkaa hitaammin ja kestää lyhyemmän aikaa. Suurilla annostuksilla, 2 mg/kg, vaikutuksen kesto on 110 minuuttia.

Intubaatio rutiinianestesian aikana

Hyväksyttävät intubaatio-olosuhteet saavutetaan noin 60 sekunnin kuluttua 0,6 mg/kg laskimonsisäisestä rokuronibromidiannostelusta (2x ED₉₀ laskimonsisäisessä anestesiassa) lähes kaikilla potilailla. Näistä potilaista noin 80 %:lla intubaatio-olosuhteet arvioidaan erinomaisiksi. Riittävä lihaksiston lamaantuminen kaikkiin toimenpiteisiin saavutetaan 2 minuutin kuluessa. Kun annostus on 0,45 mg/kg, hyväksyttävät intubaatio-olosuhteet saavutetaan 90 sekunnin kuluttua.

Anestesian nopea induktio

Propofoli- tai fentanylitiopentaalianestesian nopean induktion aikana riittävän hyvät intubaatio-olosuhteet saavutetaan 60 sekunnin kuluessa 93 %:lla propofolia saaneista ja 96 %:lla fentanylitiopentaalia saaneista 1,0 mg/kg:n rokuronibromidiannoksella. Näistä potilaista 70 %:lla olosuhteet arvioidaan erinomaisiksi. Tämän annoksen kliininen vaikutus kestää lähes tunnin, minkä jälkeen neuromuskulaarinen salpaus voidaan turvallisesti kumota.

Kun annos on 0,6 mg/kg rokuronibromidia, riittävän hyvät intubaatio-olosuhteet saavutetaan 60 sekunnissa 81 %:lla propofolianestesian ja 75 %:lla fentanyyli/ tiopentaalianestesian nopean induktion aikana.

Pediatriset potilaat

Keskimääräinen vaikutuksen alkamiseen kuluva aika intubaatioannostuksella 0,6 mg/kg on imeväisillä, taaperoilla ja lapsilla hieman lyhyempi kuin aikuisilla. Lapsi-ikäryhmittäin tehty vertailu osoitti, että keskimääräinen vaikutuksen alkamiseen kuluva aika on vastasyntyneillä ja nuorilla hieman pidempi (1,0 min) kuin pikkulapsilla, taaperoilla ja lapsilla (0,4 min, 0,6 min ja 0,8 min edellä mainitussa järjestyksessä). Relaksaation kesto ja toipumiseen kuluva aika on lapsilla yleensä lyhyempi verrattuna imeväisiin (pikkulapsiin) ja aikuisiin. Lapsi-ikäryhmittäin tehty vertailu osoitti, että keskimääräinen aika T_{3:n} uudelleen ilmaantumiseen oli pidentynyt vastasyntyneillä ja pikkulapsilla (56,7 ja 60,7 min edellä mainitussa järjestyksessä) verrattuna taaperoihin, lapsiin ja nuoriin (45,4 min, 37,6 min ja 42,9 min edellä mainitussa järjestyksessä).

Keskimääräinen (SD) vaikutuksen alkamiseen kuluva aika ja kliininen kesto intubaation aloitusannostuksella 0,6 mg/kg rokuronia* sevofluraani/ilokaasu-anestesian ja isofluraani/ilokaasu-anestesian (ylläpito) aikana lapsipotilasryhmässä

	Aika maksimialpaukseen ** (min)	Aika T _{3:n} palautumiseen ** (min)
Vastasyntyneet (0–27 päivää) n=10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
Pikkulapset (28 päivää–2 kuukautta) n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52)
Taaperot (3–23 kuukautta) n=28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n=27
Lapset (2–11-vuotiaat) n=34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
Nuoret (12–17-vuotiaat) n=31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n=30

* Rokuroniannos annettu 5 sekunnissa.

** Laskettu kun rokuronin intubaatioannos on annettu

Ääkkäät potilaat ja potilaat, joilla on maksa- ja/tai sappiteiden sairaus ja/tai munuaisten vajaatoiminta:

Rokuronibromidin 0,15 mg/kg:n ylläpitoannoksen vaikutus saattaa kestää jonkin verran pitempään enfluraani- ja isofluraanianestesiassa ääkkäillä potilailla ja maksa- ja/tai munuaissairaudesta kärsivillä potilailla (noin 20 min) kuin laskimonsisäisessä anestesiassa (noin 13 min) potilailla, joilla ei ole sisäerityselinten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.2). Vaikutuksen kumuloitumista (vaikutuksen keston progressiivista pitenemistä) ei ole havaittu toistuvassa ylläpitoannostelussa suositellulla tasolla.

Tehohoitoyksikkö

Tehohoitoyksikössä annetun jatkuvan infuusion jälkeen aika, joka kuluu neljännen ja ensimmäisen nykäysvasteen suhteen (TOF ratio) palautumiseen arvoon 0,7, riippuu salpauksen asteesta infuusion lopussa. Jos jatkuva infuusio on kestänyt 20 tuntia tai kauemmin, mediaaniaika joka kuluu T₂-nykäysvasteen palaamiseen TOF-stimulaatiolle ja

TOF-suhteen palautumiseen arvoon 0,7 on n.1,5 tuntia (vaihteluväli 1–5 tuntia) potilailla, joilla ei ole useita elinvaurioita, ja 4 tuntia (vaihteluväli 1–25 tuntia) potilailla, joilla on useita elinvaurioita.

Sydän- ja verisuonikirurgia

Sydän- ja verisuonikirurgiassa 0,6 - 0,9 mg/kg Esmeron-annoksella aiheutetun maksimaalisen salpauksen alkaessa esiintyvät yleisimmät sydän- ja verisuonimuutokset ovat lievä ja kliinisesti merkityksetön sydämen sykkeen nopeutuminen (enintään 9 % vertailuarvoon nähden) ja keskivaltimopaineen kohoaminen (enintään 16 % vertailuarvoon nähden).

Lihasselaksaation kumoaminen

Rokuronin vaikutus voidaan kumota joko käyttämällä sugammadeksia tai asetyyliholiiniesteraasin estäjiä (neostigmiiniä, pyridostigmiiniä tai edrofonia). Sugammadeksia voidaan käyttää tavalliseen kumoamiseen (Post-Tetanic-Count-lukemasta (PCT) 1–2 aina T₂-supistusvasteen palautumiseen saakka) tai välittömään kumoamiseen (3 minuuttia rokuronin annostelun jälkeen). Asetyyliholiiniesteraasin estäjiä voidaan annostella T₂-supistusvasteen ilmaantuessa uudelleen tai kun ensimmäiset kliiniset toipumisen merkit ilmenevät.

5.2 Farmakokinetiikka

Rokuronibromidin kerta-annoksen laskimonsisäisen bolusannostelun jälkeen plasman pitoisuus-aikakäyrä jakautuu kolmeen eksponentiaaliseen vaiheeseen. Eliminaation puoliintumisaika (95 % CI) on terveillä aikuisilla keskimäärin 73 (66–80) minuuttia ja (näennäinen) jakautumistilavuus vakaassa tilassa 203 (193–214) ml/kg ja plasmapuhdistuma on 3,7 (3,5–3,9) ml/kg/min.

Rokuroni erittyy virtsaan ja sappinesteeseen. Lähes 40 % erittyy virtsaan 12–24 tunnin kuluessa. Radioaktiivisesti merkitystä rokuronibromidiannoksesta keskimäärin 47 % on erittynyt virtsaan ja 43 % ulosteeseen 9 päivän kuluttua. Noin 50 % erittyy muuttumattomana lähtöaineena.

Pediatriset potilaat

Rokuronibromidin farmakokinetiikkaa lapsipotilailla (n=146) (iältään 0–17 vuotta) arvioitiin väestöanalyysin avulla, jonka aineisto oli yhdistetty kahdesta kliinisestä tutkimuksesta, joissa käytettiin sevofluraania (induktio) ja isofluraania/typpioksidia (ylläpito) anestesiassa. Kaikki farmakokineettiset parametrit olivat lineaarisesti verrannollisia ruumiinpainoon, jota havainnollisesti samankaltainen puhdistuma (ml/min/kg). Jakautumistilavuus (l/kg) ja eliminaation puoliintumisaika (h) pienenevät iän myötä. Tyypillisen lapsipotilaan farmakokineettiset parametrit kussakin ikäryhmässä on vedetty yhteen alla olevaan taulukkoon:

Arvioidut rokuronibromidin farmakokineettiset muuttujat (keskiarvo [SD]) tyypillisillä lapsipotilailla sevofluraani- ja ilokaasu-anestesian (induktio) sekä isofluraani/ilokaasu-anestesian (ylläpito) aikana

Farmakokineettinen parametri	Ikäryhmät				
	Vastasyntyneet (0–27 päivää)	Pikkulapset (28 päivää– 2 kuukautta)	Taaperot (3–23 kuukautta)	Lapset (2–11- vuotiaat)	Nuoret (12–17- vuotiaat)
Puhdistuma (litraa/tunti/kg)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Jakautumistilavuus (litraa/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
Eliminaation puoliintumisaika $t_{1/2\beta}$ (tuntia)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

Iäkkäät potilaat ja potilaat, joilla on maksa- ja/tai sappiteiden sairaus ja/tai munuaisten vajaatoiminta

Kontrolloiduissa tutkimuksissa plasman puhdistuma pieneni iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla oli munuaisten toimintahäiriöitä, mutta useimmissa tutkimuksissa tulos ei ollut tilastollisesti merkittävä. Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika piteni 30 minuutilla ja keskimääräinen plasman puhdistuma pieneni 1 ml/kg/min potilailla, joilla oli maksasairaus (ks. kohta 4.2).

Tehohoitoyksikkö

Rokuronibromidin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika pitenee ja keskimääräinen (näennäinen) jakautumistilavuus suurenee vakaassa tilassa, kun sitä annetaan mekaanisen ventilaation helpottamiseksi vähintään 20 tuntia kestäväenä jatkuvana infusiona. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on todettu suuria potilaiden välisiä vaihteluita riippuen elinvarion (-vaurioiden) luonteesta ja laajuudesta sekä potilaan yksilöllisistä ominaisuuksista. Potilailla, joilla on useita elinvarioita, keskimääräinen (\pm SD) eliminaation puoliintumisaika oli 21,5 tuntia (\pm 3,3 tuntia), (näennäinen) jakautumistilavuus vakaassa tilassa 1,5 (\pm 0,8) l/kg ja plasmapuhdistuma 2,1 (\pm 0,8) ml/kg/min.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa maksimaalisen ihmisille tarkoitetun altistuksen ylittävillä altistuksilla havaittiin olevan ainoastaan vähäistä kliinistä merkitystä.

Ei ole olemassa asianmukaista, yleensä monimutkaisia tehohoitopotilaan olosuhteita jäljittelevää eläinmallia. Siksi Esmeronin turvallisuus käytettäessä Esmeronia helpottamaan tehohoitoyksikössä tapahtuvaa mekaanista ventilointia, perustuu suurimmaksi osaksi kliinisissä tutkimuksissa saatuihin tuloksiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Esmeron sisältää seuraavia apuaineita: natriumasetaatti (happamuudensäätöaine), natriumkloridi, etikkahappo (happamuudensäätöaine), injektionesteisiin käytettävä vesi. Säilöntäaineita ei ole lisätty.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Esmeron on todettu fysikaalisesti yhteensopimattomaksi seuraavia lääkeaineita sisältävissä liuoksissa: amfoterisiini, amoksisilliini, atsatiopriini, kloksasilliini, deksametasoni, diatsepaami, erytromysiini, famotidiini, furosemiidi, hydrokortisoninatriumsuksinaatti, insuliini, metoheksitaali, metyyliprednisoloni, prednisoloninatriumsuksinaatti, rasvaliuokset (Intralipid), tiopentaali, trimetopriimi ja vankomysiini.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Jos Esmeronia ja sen kanssa yhteensopimattomia valmisteita joudutaan antamaan potilaalle infuusiona käyttäen samaa letkustoa, täytyy se huuhdella näiden valmisteiden ja Esmeronin annostelun välillä asianmukaisesti (esim. 0.9%- NaCl-liuoksella). Näin on meneteltävä myös silloin, jos valmisteiden yhteensopivuutta Esmeronin kanssa ei ole tunnettu.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Koska Esmeron ei sisällä säilytysaineita, injektioneste on käytettävä heti injektiopullon avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (+2–8 °C). Valmistetta voidaan säilyttää jääkaapin ulkopuolella enintään 30 °C:n lämpötilassa korkeintaan 3 kuukauden ajan. Valmiste voidaan pitää jääkaapissa tai siirtää sieltä pois milloin tahansa 36 kuukauden kestoajan aikana, mutta kokonaissäilytysaika jääkaapin ulkopuolella ei saa ylittää 3 kuukautta. Säilytysaika ei saa ylittää pakkaukseen merkittyä viimeistä käyttöpäivämäärää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Injektioneste on pakattu värittömiin, lasisiin (tyyppi I) injektiopulloihin, jotka on suljettu kumisella tulpalla ja poistettavalla suojuksella.

Pakkauskoot:

10 x 2,5 ml. Jokainen injektiopullo sisältää 25 mg rokuronibromidia.

12 x 5 ml. Jokainen injektiopullo sisältää 50 mg rokuronibromidia.

10 x 5 ml. Jokainen injektiopullo sisältää 50 mg rokuronibromidia.

10 x 10 ml. Jokainen injektiopullo sisältää 100 mg rokuronibromidia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Injektiopullon kumitulppa ei sisällä luonnonkumia (lateksia).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Esmeron on osoitettu yhteensopivaksi pitoisuuksilla 0,5 mg/ml ja 2,0 mg/ml seuraavien infuusionesteiden kanssa: 0,9 % NaCl, 5 % glukoosi, 5 % glukoosi + NaCl, steriili injektionesteisiin käytettävä vesi ja Haemaccel. Ammostelu on aloitettava heti sekoittamisen jälkeen ja sen tulee päättyä 12 tunnin kuluessa. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11528

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. elokuuta 1994
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4. heinäkuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.1.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Esmeron 10 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Rokuroniumbromid 10 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

pH: 3.8–4.2

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Esmeron är avsett för vuxna och pediatrika patienter (från nyfödda till ungdomar [0–18 år]) som ett komplement till generell anestesi för att underlätta trakealintubation under rutininduktion, samt för att ge skelettmuskelavslappning under kirurgi. Hos vuxna är Esmeron även avsett för användning under snabbinduktion för att underlätta trakealintubation samt för att underlätta intubation och mekanisk ventilation inom intensivvården.

4.2 Dosering och administreringsätt

Liksom andra neuromuskulärt blockerande medel ska Esmeron endast administreras av, eller under överinseende av, erfaren läkare med god kännedom om dessa läkemedels tillämpning och effekt.

Som med andra substanser med neuromuskulär blockerings effekt, ska doseringen av Esmeron anpassas individuellt. Anestesimetod, förväntad operationstid, sederingsmetod samt förväntad tid för mekanisk ventilation, möjlig interaktion med andra läkemedel som administreras samtidigt före eller under anestesi samt patientens tillstånd ska tas med i bedömningen när dosen bestäms. Lämplig neuromuskulär övervakningsteknik rekommenderas för bedömning av neuromuskulär blockad och återhämtning.

Inhalationsanestesimedel förstärker den neuromuskulära blockadeffekten av Esmeron. Den förstärkta effekten blir kliniskt signifikant under anestesi, då läkemedel som förångas finns i vävnaden i koncentrationer som orsakar interaktioner. Följaktligen bör dosen av Esmeron vid inhalationsanestesi justeras genom administrering av mindre underhållsdoser med längre intervall eller genom långsammare infusionshastighet vid långvariga ingrepp (längre än 1 timme) (se avsnitt 4.5).

Till vuxna patienter kan följande dosrekommendationer tjäna som riktlinje för trakealintubation och muskelrelaxering vid korta till långvariga kirurgiska ingrepp samt vid användning inom intensivvården.

Kirurgiska ingrepp

Trakealintubation

Standardintubationsdos vid rutinanestesi är 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt, vilket ger adekvata intuberingsförhållanden inom 60 sekunder hos nästan alla patienter. För att underlätta intubationen vid snabbinduktionsanestesi rekommenderas en dos på 1,0 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt, vilket också ger adekvata intuberingsförhållanden inom 60 sekunder hos nästan alla patienter. Om dosen 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt används vid snabbinduktionsanestesi, rekommenderas det att patienten intuberas 90 sekunder efter administrering av rokuroniumbromid.

För användning av rokuroniumbromid vid snabbinduktionsanestesi vid kejsarsnitt, se avsnitt 4.6.

Högre doser

Om det hos enskilda patienter finns anledning att välja högre doser har en initialdos på upp till 2 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt givits utan att kardiovaskulära biverkningar har rapporterats. Användning av dessa höga doser av rokuroniumbromid förkortar tillslagstiden och förlänger effekten (se avsnitt 5.1).

Underhållsdosering

Den rekommenderade underhållsdosen är 0,15 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt. Vid långvariga inhalationsanestesi ska dosen reduceras till 0,075–0,1 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt. Underhållsdos bör ges när muskelaktiviteten återhämtat sig till 25 % av kontraktionsamplituden av kontrollmuskeln, eller när en stimuleringscykel omfattande fyra pulser (train of four) ger 2 till 3 kontraktioner som svar.

Kontinuerlig infusion

Om rokuroniumbromid administreras som kontinuerlig infusion rekommenderas det att först ge en bolusdos på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt och när den neuromuskulära blockaden börjar avta starta tillförseln av infusionslösningen. Infusionshastigheten ska justeras till att hålla muskelaktiviteten vid minst 10 % av kontraktionsamplituden av kontrollmuskeln eller att bibehålla 1 till 2 kontraktioner som svar på en stimuleringscykel omfattande fyra pulser (train of four). Vid intravenös anestesi hos vuxna krävs vanligen en infusionshastighet av 0,3–0,6 mg per kg kroppsvikt per timme för att upprätthålla den neuromuskulära blockaden vid denna nivå och under inhalationsanestesi ligger infusionshastigheten mellan 0,3–0,4 mg per kg kroppsvikt per timme. Kontinuerlig övervakning av den neuromuskulära blockaden rekommenderas eftersom kravet på infusionshastighet varierar från patient till patient och med vilken anestesi metod som används.

Pediatrik population

För nyfödda (0–27 dagar), spädbarn (28 dagar –2 månader), småbarn (3–23 månader), barn (2–11 år) och ungdomar (12–17 år) är den rekommenderade intubations- och underhållsdosen vid rutin anestesi densamma som för vuxna.

Varaktigheten av effekten av en intubationsdos är längre hos nyfödda och spädbarn än hos barn (se avsnitt 5.1).

Infusionshastigheten är vid kontinuerlig infusion hos pediatrika patienter densamma som för vuxna, med undantag för barn (2–11 år). Hos barn i åldern 2–11 år kan en högre infusionshastighet vara nödvändig. Hos dem rekommenderas därför samma initiala infusionshastighet som hos vuxna. Efter den initiala fasen ska infusionshastigheten justeras för att hålla muskelaktiviteten vid minst 10 % av kontraktionsamplituden av kontrollmuskeln eller att bibehålla 1 till 2 kontraktioner som svar på en stimuleringscykel omfattande fyra pulser (train of four).

Erfarenheten av rokuroniumbromid under snabbinduktion hos pediatrika patienter är begränsad. Rokuroniumbromid rekommenderas därför inte för pediatrika patienter vid snabbinduktion för att uppnå trakealintubationsförhållanden.

Äldre patienter, patienter med lever- och/eller gallsjukdom och/eller nedsatt njurfunktion
Standarddosen vid intubation i samband med rutinanestesi för äldre patienter, patienter med lever- och/eller gallvägssjukdom och/eller nedsatt njurfunktion är 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt. Dosen 0,6 mg/kg bör övervägas vid snabbinduktionsanestesi hos dessa patienter för vilka förlängd verkningstid kan förväntas. Rekommenderad underhållsdos för dessa patienter oavsett anestesiteknik är 0,075–0,1 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt och den rekommenderade infusionshastigheten är 0,3–0,4 mg/kg/h (se Kontinuerlig infusion). (Se även avsnitt 4.4)

Överviktiga och kraftigt överviktiga patienter

Till överviktiga eller kraftigt överviktiga patienter (definierade som patienter med en kroppsvikt som ligger 30 % eller mer över ideal kroppsvikt) ska dosen beräknas efter uppskattad ideal kroppsvikt.

Användning inom intensivvård

Trakealintubation

Vid trakealintubation används samma doser som ovan vid kirurgiska ingrepp.

Underhållsdosering

Den rekommenderade initiala bolusdosen är 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt. Efter den initiala fasen övergår man till kontinuerlig infusion genast när muskelaktiviteten återhämtat sig till 10 % av kontraktionsamplituden av kontrollmuskel eller när en stimuleringscykel omfattande fyra pulser (train of four) ger 1 till 2 kontraktioner som svar. Dosen ska alltid titreras enligt patientens individuella svar. Hos vuxna patienter är den rekommenderade infusionshastigheten för neuromuskulär blockad (80–90 %, 1–2 svar i en train of four-stimuleringscykel) 0,3–0,6 mg/kg/h under den första timmen, varefter infusionshastigheten minskas under de följande 6–12 timmarna enligt patientens individuella svar. Efter detta hålls det individuella dosbehovet relativt stabilt.

Kontrollerade kliniska studier har visat stora variationer i infusionshastigheter mellan patienter, så att den genomsnittliga infusionshastigheten har varit 0,2–0,5 mg/kg/h beroende på typen och omfattningen av organskadan (-skadorna), annan samtidig läkemedelsbehandling och patientens individuella egenskaper. Impulsöverföringen i den neuromuskulära synapsen bör uppföljas för att säkerställa en så bra individuell patientövervakning som möjligt. Den längsta studerade användningstiden för läkemedlet är 7 dagar.

Särskilda patientgrupper

Esmeron rekommenderas inte för pediatrika patienter eller äldre patienter för att underlätta mekanisk ventilation inom intensivvård på grund av brist på data om säkerhet och effekt.

Administreringsätt

Esmeron doseras intravenöst antingen som bolusinjektion eller kontinuerlig infusion (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, bromidjoner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Eftersom Esmeron orsakar förlamning av andningsmuskulaturen är ventilationsstöd nödvändigt tills adekvat spontanandning är återställd. Liksom för andra neuromuskulärt blockerande medel är det viktigt att förutse intubationssvårigheter, speciellt när det används som del av snabbinduktion. Om intubationssvårigheter förekommer och om patientens kliniska tillstånd förutsätter att effekten av rokuronium omedelbart ska reverseras ska användning av sugammadex övervägas för att reversera den neuromuskulära blockaden.

Liksom för andra neuromuskulärt blockerande medel har restkurarisering rapporterats för Esmeron. För att förhindra komplikationer till restkurarisering rekommenderas att extubering utförs först sedan patienten återhämtat sig tillräckligt från neuromuskulär blockad. Äldre patienter (65 år eller äldre) kan ha en ökad risk för kvarstående neuromuskulär blockad. Andra faktorer som kan öka risken för restkurarisering efter extubering i den postoperativa fasen (såsom läkemedelsinteraktioner eller patientens tillstånd) bör också beaktas. Om reverserande medel inte används rutinmässigt bör man överväga att använda reverserande medel (såsom sugammadex eller acetylkolinesterashämmare) särskilt i de fall där restkurarisering sannolikt kan inträffa.

Anafylaktiska reaktioner kan uppträda efter tillförsel av neuromuskulärt blockerande substanser. Beredskap att behandla sådana reaktioner måste därför alltid finnas. Speciell försiktighet ska iakttas i fall av tidigare anafylaktiska reaktioner på muskelrelaxerande medel, eftersom allergisk korsreaktivitet till muskelrelaxerande medel har rapporterats. Generellt har långvarig neuromuskulär blockad och/eller muskelsvaghet noterats till följd av långvarig användning av neuromuskulärt blockerande medel på intensivvårdsavdelning. För att förebygga eventuell förlängning av neuromuskulär blockad och/eller överdosering rekommenderas bestämt att neuromuskulär transmission övervakas under hela administreringstiden. Dessutom ska patienten ges lämplig smärtlindring och sedation. Dosen av neuromuskulärt blockerande medel ska titreras enligt patientens individuella svar och de får endast administreras under överinseende av en erfaren läkare som har god kännedom om dessa läkemedels effekt och om lämplig neuromuskulär övervakningsteknik eller av annan vårdpersonal under överinseende av en sådan läkare.

Myopati har ofta rapporterats efter långvarig tillförsel på intensivvårdsavdelning av icke depolariserande neuromuskulärt blockerande medel i kombination med kortikosteroider. Därför bör användningstiden av neuromuskulärt blockerande medel begränsas så mycket som möjligt hos patienter som får dessa medel i kombination med kortikosteroider. Om suxameton används för intubation, bör man avvakta med administreringen av Esmeron tills patienten kliniskt har återhämtat sig från den neuromuskulära blockaden som inducerats av suxameton.

Eftersom rokuroniumbromid alltid används tillsammans med andra läkemedel och på grund av risken för malign hypertermi under anestesi, även i frånvaro av kända utlösande faktorer, ska läkare ha kännedom om de tidiga symtomen, bekräftande diagnos och behandling av malign hypertermi före anestesi start. Djurstudier har påvisat att rokuroniumbromid inte är en utlösande faktor för malign hypertermi. Sällsynta fall av malign hypertermi har observerats genom övervakning av Esmeron efter marknadsföring, men kausalsamband har inte bevisats.

Följande tillstånd kan påverka farmakokinetiken och/eller farmakodynamiken för Esmeron:

Lever- och/eller gallvägssjukdom och nedsatt njurfunktion

På grund av att rokuronium utsöndras i urin och galla, ska det användas med försiktighet på patienter med lever- och/eller gallvägssjukdom och/eller nedsatt njurfunktion. I dessa patientgrupper har förlängd verkningstid observerats med rokuroniumbromid doser på 0,6 mg per kg kroppsvikt.

Förlängd cirkulation

Tillstånd med förlängd cirkulationstid t.ex. kardiovaskulära sjukdomar, hög ålder eller ödematösa tillstånd som leder till ökad distributionsvolym, kan bidra till ett långsammare tillslag. Verkningstiden kan även förlängas på grund av minskad plasmaclearance.

Neuromuskulär sjukdom

Som andra neuromuskulärt blockerande substanser ska Esmeron användas med yttersta försiktighet till patienter med neuromuskulär sjukdom eller efter polio då responsen på sådana substanser då kan vara betydligt förändrad. Omfattningen och riktningen på denna förändring kan variera kraftigt. Hos patienter med myastenia gravis eller med myastent syndrom (Eaton–Lambert) kan även små doser av Esmeron ge kraftig effekt och ska titreras efter behandlingssvaret.

Hypotermi

Vid kirurgi under hypotermi-tillstånd är det sannolikt att den neuromuskulärt blockerande effekten av Esmeron ökar och durationen förlängs.

Obesitas

Som andra neuromuskulärt blockerande substanser kan Esmeron förlänga durationen och ge en förlängd spontan återhämtning av muskelaktiviteten hos obesa patienter, då dosen beräknas på den aktuella kroppsvikten.

Brännskador

Patienter med brännskador kan utveckla resistens mot icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande medel. Därför rekommenderas att man titrerar dosen efter behandlingssvaret.

Tillstånd vilka kan öka effekten av Esmeron

Hypokalemi (t.ex. efter svåra kräkningar, diarré och diuretikabehandling), hypermagnesemi, hypokalcemi (efter massiva transfusioner), hypoproteinemi, dehydrering, acidosis, hyperkapni och kakexi. Detta medför att svåra elektrolytstörningar, ändrat blod-pH eller dehydrering alltid ska korrigeras, om möjligt.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande läkemedel har visat sig påverka omfattningen och durationen på effekten av icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande substanser.

Effekten av andra läkemedel på Esmeron

Följande läkemedel förstärker effekten av Esmeron:

- Halogenerade inhalationsanestetika förstärker den neuromuskulärt blockerande effekten av Esmeron. Effekten visar sig enbart vid underhållsdosering (se avsnitt 4.2). Reversering av blockaden med acetylkolinesterashämmare kan också hämmas.
- Efter intubering med suxameton (se avsnitt 4.4).
- Samtidig behandling med kortikosteroider och Esmeron under längre tid inom intensivvården kan resultera i förlängd duration av neuromuskulär blockad eller i myopati (se också avsnitt 4.4 och 4.8).

Övriga läkemedel:

- antibiotika: aminoglykosid-, linkosamid- och polypeptid-antibiotika, acylamino-penicillin-antibiotika
- diuretika, kinidin och, dess isomer kinin, magnesiumsalter, kalciumantagonister, litiumsalter
- lokala anestetika (lidokain i.v., bupivakain epiduralt) och samtidig administrering av fenytoin och eller betareceptorblockerande medel.

Rekurrans har rapporterats efter postoperativ administrering med aminoglykosid-, linkosamid-, polypeptid- och acylamino-penicillin-antibiotika, kinidin, kinin och magnesiumsalter (se avsnitt 4.4).

Följande läkemedel nedsätter effekten av Esmeron:

- Tidigare kronisk administrering av fenytoin eller karbamazepin
- Proteashämmare (gabexat, ulinastatin).

Varierande effekt:

- Andra icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande läkemedel som ges samtidigt med Esmeron kan försvaga eller förstärka den neuromuskulärt blockerande effekten beroende på i vilken ordningsföljd medlen ges och vilket neuromuskulärt blockerande medel som används.
- Suxameton som ges efter tillförsel av Esmeron kan förstärka eller försvaga den neuromuskulärt blockerande effekten av Esmeron.

Effekten av Esmeron på andra läkemedel:

Esmeron i kombination med lidokain kan resultera i snabbare tillslagstid för lidokain.

Pediatrik population

Inga formella interaktionsstudier har genomförts. De interaktioner för vuxna som anges ovan och varningarna i avsnitt 4.4 gäller även för pediatrika patienter.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga tillgängliga kliniska data från användning av rokuroniumbromid hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/ fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Administrering av Esmeron till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Kejsarsnitt

Hos patienter som genomgår kejsarsnitt kan Esmeron användas som en del av en snabbinduktionsteknik, under förutsättning att inga intubationssvårigheter förväntas och att en

tillräcklig dos anestetikum ges, eller efter intubation med suxameton. Esmeron, administrerat i doser om 0,6 mg/kg kroppsvikt, har visats vara säkert vid kejsarsnitt. Esmeron påverkar inte Apgarpoäng, fetal muskeltonus eller kardiorespiratorisk anpassning. Blodprover från navelsträng har visat att det endast förekommer en begränsad placentaröverföring av rokuroniumbromid, vilket inte leder till observationer av kliniska biverkningar hos nyfödda. Anmärkning 1: Doser med 1,0 mg/kg kroppsvikt har studerats under snabbinduktionsteknik med anestesi men inte hos patienter som genomgår kejsarsnitt. Till denna patientgrupp rekommenderas därför endast en dos med 0,6 mg/kg kroppsvikt. Anmärkning 2: Reversering av neuromuskulär blockad som inducerats av neuromuskulärt blockerande medel kan hindras eller vara otillräcklig hos patienter som får magnesiumsalter mot graviditetsförgiftning eftersom magnesiumsalter ökar neuromuskulär blockad. Hos dessa patienter ska därför dosen av Esmeron minskas och titreras efter muskelryckningssvar.

Amning

Det är okänt om Esmeron utsöndras i bröstmjölks. Djurstudier har visat att insignifikanta nivåer av Esmeron utsöndras i bröstmjölks. Esmeron ska ges till ammande kvinnor endast när den behandlande läkaren bedömer att fördelarna överväger riskerna. Efter administrering av en enkeldos rekommenderas att avstå från amning under fem halveringstider av rokuronium, det vill säga ungefär 6 timmar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom Esmeron ges i samband med helnarkos ska vanliga försiktighetsåtgärder iaktas hos polikliniska patienter efter anestesi.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är smärta/reaktion vid injektionsstället, förändring i vitala funktioner och förlängd neuromuskulär blockad. De mest frekvent rapporterade allvarliga biverkningarna efter lansering är anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner och där tillhörande symtom. Se närmare beskrivning i nedanstående tabell.

Organsystem enligt MedDRA	Biverkningar enligt Rekommenderad term ¹		
	Mindre vanliga/Sällsynta ² (< 1/100, > 1/10 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		Överkänslighet Anafylaktisk reaktion Anafylaktoid reaktion Anafylaktisk chock Anafylaktoid chock	
Centrala och perifera nervsystemet		Slapp paralys	
Ögon			Mydriasis ³ Fixerade pupiller ³
Hjärtat	Takykardi		Kounis syndrom
Blodkärl	Hypotoni	Cirkulatorisk kollaps och chock Rodnad/rodnande	

Organsystem enligt MedDRA	Biverkningar enligt Rekommenderad term ¹		Ingen känd frekvens
	Mindre vanliga/Sällsynta ² (< 1/100, > 1/10 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Bronkospasm	
Hud och subkutan vävnad		Angioneurotiskt ödem Urtikaria Hudutslag Eerytematöst hudutslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelsvaghet ⁴ Steroid myopati ⁴	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Utebliven effekt Minskad effekt/minskat behandlingssvar Ökad effekt/ökat behandlingssvar Smärta vid injektionsstället Reaktion vid injektionsstället	Ansiktsödem	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Förlängd neuromuskulär blockad Fördröjd återhämtning efter narkos	Luftvägskomplikationer efter narkos	

MedDRA-version 8.1

¹Frekvensen är uppskattningar härledda från rapporter efter godkännande för försäljning och data från litteraturen.

²Data från uppföljning efter godkännande för försäljning ger inte några exakta uppgifter om förekomst. Av denna anledning rapporteras frekvensen endast i tre olika kategorier istället för fem.

³I samband med en potentiellt ökad permeabilitet eller försvagning av Blod-hjärnbarriären.

⁴Efter längre tids användning i intensivvården.

Anafylaxi

Allvarliga anafylaktiska reaktioner vid användning av neuromuskulärt blockerande medel, inklusive Esmeron, har rapporterats i mycket sällsynta fall. Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner är: bronkospasm, kardiovaskulära förändringar (t.ex. hypotension, takykardi, cirkulatorisk kollaps – chock) och hudförändringar (t.ex. angioödem, urtikaria). Dessa reaktioner har i vissa fall varit fatala. På grund av möjligheten för allvarliga reaktioner bör man alltid förutsätta att de kan inträffa och därför vidta nödvändiga försiktighetsåtgärder. Neuromuskulärt blockerande substanser är kända för att kunna inducera histaminfrisättning både lokalt vid injektionsstället och systemiskt, varför risken för utveckling av klåda och erytematösa reaktioner på injektionsstället och/eller generaliserade histaminliknande (anafylaktoida) reaktioner alltid ska beaktas när dessa läkemedel ges (se även avsnitt Anafylaxi ovan).

I kliniska studier har endast en lätt ökning av genomsnittliga histaminnivåer i plasma observerats efter snabb bolusinjektion med 0,3–0,9 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt.

Förlängd neuromuskulär blockad

De vanligast rapporterade biverkningarna av icke-depolariserande blockerande substanser som grupp är förlängning av läkemedlets avsedda farmakologiska effektduration. Denna kan variera från svaghet i skelettmuskulatur till djup och förlängd skelettmuskulaturparalys ledande till andningsinsufficiens eller apné.

Myopati

Myopati har rapporterats vid användning av olika neuromuskulärt blockerande substanser på intensivvårdsavdelning i kombination med kortikosteroider.

Lokal reaktion vid injektionsstället

Smärta vid injektionsstället har rapporterats vid snabbinduktionsanestesi, detta framförallt innan patienten helt förlorat medvetandet och i synnerhet då propofol använts som induktionsmedel. I kliniska studier angav 16 % av patienterna som genomgick snabbinduktionsanestesi med propofol, smärta vid injektionsstället. Motsvarande siffra för patienter som genomgick snabbinduktionsanestesi med fentanyl och tiopental var mindre än 0,5 %.

Pediatrik population

En meta-analys av 11 kliniska studier med pediatrika patienter (n = 704) med rokuroniumbromid (upp till 1 mg/kg) visade att takykardi förekom som biverkan med en frekvens på 1,4 %.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid eventuell överdosering och förlängd neuromuskulär blockad av andra skäl, ska patienten fortsätta att ventileras under sedering. I en sådan situation finns två alternativ för att reversera blockaden: (1) Hos vuxna kan sugammadex användas för omedelbar reversering av blockaden och reversering av djup blockad. Dosen av sugammadex beror på graden av den neuromuskulära blockaden. (2) En acetylkolinesterashämmare (t.ex. neostigmin, edrofonium, pyridostigmin) eller sugammadex i tillräcklig dos kan användas genast när spontan återhämtning har påbörjats. Om administrering av en acetylkolinesterashämmare inte reverserar den neuromuskulära effekten av Esmeron, måste ventileringen fortsätta tills spontanandningen är återställd. Upprepade doser av acetylkolinesterashämmare kan vara farliga.

I djurstudier förekom kraftig depression av den kardiovaskulära funktionen, som ytterst ledde till hjärtkollaps, inte förrän en kumulativ dos upp till 750 x ED₉₀ (135 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt) administrerades.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Muskelavslappande medel, perifert verkande, ATC-kod: M03AC09

Verkningsmekanism

Esmeron (rokuroniumbromid) är en medellångverkande icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande substans, med snabbt tillslag och med alla karakteristiska farmakologiska egenskaper som denna klass av läkemedel (kurare) har. Det verkar genom en konkurrerande effekt på de kolinerga nikotinreceptorerna på motorändplattan. Effekten motverkas av acetylkolinerashämmare som neostigmin, edrofonium och pyridostigmin.

Farmakodynamiska effekter

ED₉₀ (dos som ger 90 % blockad av muskelaktiviteten i tummen vid stimulering av ulnarnerven) under intravenös anestesi är i genomsnitt 0,3 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt. ED₉₅ hos spädbarn (0,25 mg per kg kroppsvikt) är lägre än hos vuxna (0,35 mg per kg kroppsvikt) och barn (0,40 mg per kg kroppsvikt).

Klinisk varaktighet av effekten (tiden för spontan återhämtning av muskelaktiviteten till 25 % av kontraktionsamplituden av kontrollmuskeln) med 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt är 30–40 minuter. Total varaktighet av effekten (tiden för spontan återhämtning av muskelaktiviteten till 90 % av kontraktionsamplituden av kontrollmuskeln) är 50 minuter. I medeltal är tiden för spontan återhämtning av muskelaktiviteten från 25 till 75 % (återhämningsindex) efter en bolusinjektion på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt 14 minuter.

Med lägre doser på 0,3–0,45 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt (1–1,5 x ED₉₀), inträder effekten långsammare och durationen är kortare. Vid höga doser om 2 mg per kg kroppsvikt är durationen 110 minuter.

Intubation under rutinanestesi

Inom 60 sekunder efter intravenös administrering av en dos på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt (2 x ED₉₀ under intravenös anestesi), uppnås acceptabla intubationsförhållanden hos nästan alla patienter. Hos cirka 80 % av dessa patienter bedöms intubationsförhållandena vara utmärkta. Tillräcklig muskelavslappning för alla ingrepp fås inom 2 minuter. Vid administrering av 0,45 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt, uppnås acceptabla intubationsförhållanden efter 90 sekunder.

Snabbinduktion

Under snabbinduktionsanestesi med propofol eller fentanyl/tiopentalanestesi, uppnås tillräckligt goda intubationsförhållanden inom 60 sekunder hos 93 % respektive 96 % av patienterna, efter en dos på 1,0 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt. Av dessa klassas 70 % som utmärkta. Klinisk duration av effekten med denna dos är nästan 1 timme efter vilket den neuromuskulära blockaden säkert kan reverseras. Efter en dos på 0,6 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt, uppnås tillräckligt goda intubationsförhållanden inom 60 sekunder hos 81 % respektive 75 % av patienterna vid en snabbinduktion med propofol eller fentanyl/tiopental.

Pediatrik population

Den genomsnittliga tillslagstiden hos spädbarn, småbarn och barn vid en intubationsdos på 0,6 mg per kg kroppsvikt är något kortare än hos vuxna. Jämförelser mellan olika pediatrika

åldersgrupper visar att den genomsnittliga tillslagstiden hos nyfödda och ungdomar (1,0 minut) är något längre än hos spädbarn, småbarn och barn (0,4 och 0,6 respektive 0,8 minuter). Durationen för relaxationen och tiden till återhämtning tenderar att vara kortare hos barn jämfört med hos spädbarn och vuxna. Jämförelser mellan olika pediatrika åldersgrupper visar att den genomsnittliga tiden till återkomst av T3 var förlängd hos nyfödda och spädbarn (56,7 och 60,7 minuter) jämfört med småbarn, barn och ungdomar (45,4 och 37,6 respektive 42,9 minuter).

Medeltid (SD) till tillslag och klinisk duration efter initial intuberingsdos med 0,6 mg/kg rokuronium* vid sevofluran/kväveoxid- och isofluran/kväveoxid- (underhålls) anestesi (pediatrika patienter)

	Tid till maximal blockad ** (min)	Tid till återkomst av T3 ** (min)
Nyfödda (0–27 dagar) n = 10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n = 9
Spädbarn (28 dagar– 2 månader) n = 11	0,44 (0,19) n = 10	60,71 (16,52)
Småbarn (3–23 månader) n = 28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n = 27
Barn (2–11 år) n = 34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
Ungdomar (12–17 år) n = 31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n = 30

* Rokuroniumdos administrerad inom 5 sekunder.

** Beräknat efter administrering av intuberingdosen med rokuronium.

Äldre patienter, patienter med lever- och/eller gallsjukdom och/eller nedsatt njurfunktion: Durationen av underhållsdoser på 0,15 mg rokuroniumbromid per kg kroppsvikt kan vara något längre under enfluran- och isoflurananestesi till geriatriska patienter och patienter med lever-och/eller njursjukdom (ca 20 minuter) än till patienter med friska utsöndringsorgan under intravenös anestesi (ca 13 minuter) (se avsnitt 4.2). Inga ackumulativa effekter (progressivt ökad duration av effekten) med upprepad underhållsdosering på rekommenderad nivå har observerats.

Intensivvård

Efter kontinuerlig infusion inom intensivvård beror tiden till återhämtning av TOF-kvoten (train of four) för fjärde och första kontraktionen till 0,7 på graden av blockad i slutet av infusionen. Om den kontinuerliga infusionen har pågått i 20 timmar eller mer är mediantiden till återkomst av T₂ till TOF-stimulering och återhämtning av TOF-kvoten till 0,7 ca 1,5 timmar (intervall 1–5 timmar) hos patienter utan flera organskador och 4 timmar (intervall 1–25 timmar) hos patienter med flera organskador.

Hjärt-kärnkirurgi

Hos patienter som ska genomgå hjärt-kärnkirurgi är den vanligaste kardiovaskulära påverkan under den maximala blockaden efter 0,6–0,9 mg Esmeron per kg kroppsvikt en lätt och kliniskt obetydlig ökning av hjärtfrekvensen (upp till 9 % av kontrollvärdet) och en ökning av medelartärtrycket (upp till 16 % av kontrollvärdet).

Reversering av muskelrelaxation

Effekten av rokuronium kan hävas antingen med sugammadex eller med acetylkolinesterashämmare (neostigmin, pyridostigmin eller edrofonium). Sugammadex kan ges som normalreversering (vid 1–2 Post-Tetanic Count [PCT] 1–2 till återkomst av T₂) eller omedelbar reversering (3 minuter efter administrering av rokuronium).

Acetylkolinesterashämmare kan administreras vid återkomst av T₂ eller vid första tecken på klinisk återhämtning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering av en bolusdos rokuroniumbromid delas plasmans koncentrations-tidskurva in i tre exponentiala faser. Hos friska vuxna är halveringstiden för eliminering (95 % CI) i genomsnitt 73 (66–80) minuter, (skenbara) distributionsvolymen vid steady state 203 (193–214) ml/kg och plasmaclearance 3,7 (3,5–3,9) ml/kg/min.

Rokuronium utsöndras i urin och galla. Utsöndringen i urin närmar sig 40 % inom 12–24 timmar. Efter en injektion av radioaktivt märkt rokuroniumbromid utsöndrades 47 % av dosen i urinen och 43 % i faeces inom 9 dygn. Cirka 50 % återfanns som modersubstans.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för rokuroniumbromid hos barn (n = 146) i åldrarna 0 till 17 år utvärderades i en populationsanalys av poolade farmakokinetiska data från två kliniska studier med sevofluran (induktion) och isofluran/kväveoxid (underhåll) anestesi. Alla farmakokinetiska parametrar visade sig vara linjärt proportionella mot kroppsvikten vilket sågs genom likvärdigt clearance (ml/min/kg). Distributionsvolymen (l/kg) och halveringstiden för eliminering (h) minskar med ålder. De farmakokinetiska parametrarna för typiska pediatrika patienter inom varje åldersgrupp sammanfattas nedan:

Beräknade farmakokinetiska parametrar [medelvärde (SD)] av rokuroniumbromid hos typiska pediatrika patienter under sevofluran/kväveoxid- (induktion) och isofluran/kväveoxid- (underhåll) anestesi

Farmakokinetisk parameter	Åldersgrupper				
	Nyfödda (0–27 dagar)	Spädbarn (28 dagar–2 månader)	Småbarn (3–23 månader)	Barn (2–11 år)	Ungdomar (12–17 år)
Clearance	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Distributionsvolym (l/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
Halveringstid för eliminering t _{½β} (timmar)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

Äldre patienter, patienter med lever- och/eller gallsjukdom och/eller nedsatt njurfunktion

I kontrollerade studier minskade plasmaclearance hos äldre patienter och patienter med störningar i njurfunktionen, men i de flesta studier var resultatet inte statistiskt signifikant. Den genomsnittliga halveringstiden för eliminering minskade med 30 minuter och genomsnittlig plasmaclearance minskade med 1 ml/kg/min hos patienter med leversjukdom (se avsnitt 4.2).

Intensivvård

Den genomsnittliga halveringstiden för eliminering och den genomsnittliga (skenbara) distributionsvolymen ökar vid steady state vid administrering för att underlätta mekanisk ventilering som en kontinuerlig infusion i minst 20 timmar. Kontrollerade kliniska studier har visat stora variationer mellan patienter beroende på typen och omfattningen av organskada (-skador) samt patientens individuella egenskaper. Hos patienter med flera organskador var den genomsnittliga (\pm SD) halveringstiden för eliminering 21,5 timmar (\pm 3,3 timmar), (skenbara) distributionsvolymen vid steady state 1,5 (\pm 0,8) l/kg och plasmaclearance 2,1(\pm 0,8) ml/kg/min.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier har visat att exponeringar som överskrider den maximala exponeringen avsedd för människor endast har ringa klinisk signifikans.

Det finns ingen lämplig djurmodell som efterliknar de komplexa omständigheterna hos en intensivvårdspatient. Därför baseras Esmerons säkerhet vid användning för att underlätta mekanisk ventilering inom intensivvård till största delen på resultat från kliniska studier.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Esmeron innehåller följande hjälpämnen: natriumacetat (surhetsreglerande medel), natriumklorid, ättiksyra (surhetsreglerande medel), vatten för injektionsvätskor. Inga konserveringsmedel har tillsatts.

6.2 Inkompatibiliteter

Fysikalisk inkompatibilitet är dokumenterad för Esmeron när det blandas med lösningar som innehåller följande läkemedel: amfotericin, amoxicillin, azatioprin, kloxacillin, dexametason, diazepam, erytromycin, famotidin, furosemid, hydrokortisonnatriumsuccinat, insulin, metohexital, metylprednisolon, prednisolonnatriumsuccinat, fettemulsioner (Intralipid), tiopental, trimetoprim och vankomycin.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

Om Esmeron och läkemedel som är inkompatibla med det måste administreras som infusion genom samma slang är det viktigt att den spolats ordentligt (t.ex. med 0,9 % NaCl-lösning) mellan administrering av Esmeron och dessa läkemedel. Detta ska göras även då blandbarhet med Esmeron inte är känd.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Eftersom Esmeron inte innehåller konserveringsmedel, ska injektionsvätskan användas genast efter att injektionsflaskan öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (+2 C–8 C). Läkemedlet kan förvaras utanför kylskåp i temperaturer upp till 30°C i högst 3 månader. Läkemedlet kan placeras i och utanför kylskåp när som helst

under hållbarhetstiden på 36 månader men den totala förvaringstiden utanför kylskåp får inte överstiga 3 månader. Förvaringstiden får inte sträcka sig över det tryckta utgångsdatumet.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsvätskan är förpackad i färglösa injektionsflaskor av glas (typ I) förslutna med gummipropp och avtagbart skydd.

Förpackningsstorlekar:

- 10 x 2,5 ml. Varje injektionsflaska innehåller 25 mg rokuroniumbromid.
- 12 x 5 ml. Varje injektionsflaska innehåller 50 mg rokuroniumbromid.
- 10 x 5 ml. Varje injektionsflaska innehåller 50 mg rokuroniumbromid.
- 10 x 10 ml. Varje injektionsflaska innehåller 100 mg rokuroniumbromid.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.
Gummiproppen på injektionsflaskan innehåller inte naturgummi (latex).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

I koncentrationer på 0,5 mg/ml och 2,0 mg/ml har Esmeron visat sig vara kompatibel med följande infusionsvätskor: 0,9 % NaCl, 5 % glukos, 5 % glukos + NaCl, sterilt vatten för injektionsvätskor och Haemaccel. Administrering ska påbörjas omedelbart efter blandning och ska avslutas inom 12 timmar. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11528

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 augusti 1994
Datum för den senaste förnyelsen: 4 juli 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.1.2023