

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esmeron, 10 mg/ml süste-/infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml Esmeroni sisaldab 10 mg rokurooniumbromiidi.

INN. *Rocuronium*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus.

pH: 3,8...4,2

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Skeletilihaste lõõgastamiseks täiendavalt üldanesteesiale rutiinsetel induksioonidel kirurgilistel operatsioonidel ning endotrahheaalse intubatsiooni teostamise kergendamiseks täiskasvanutel ja lapspatsientidel (alates ajalistest vastündinutest kuni noorukiteni, vanuses 0 kuni < 18 aastat). Täiskasvanutel intensiivravis endotrahheaalse intubatsiooni ja mehhaanilise ventilatsiooni kergendamiseks ning endotrahheaalse intubatsiooni kergendamiseks kiiretel induksioonidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Nagu teisi neuromuskulaarseid blokaatoreid, peavad ka Esmeroni manustama kogenud klinitsistid või tohib seda teha nende järelevalve all, kes tunnevad selliste ravimite toimet ja kasutamist.

Sarnaselt teistele müorelaksantidele on Esmeroni annustamine individuaalne ja oleneb patsiendist. Annuse määramisel tuleb lähtuda anesteesia liigist, kirurgilise operatsiooni oletatavast kestusest, sedatsioonimeetodist, mehhaanilise ventilatsiooni oletatavast kestusest, võimalikest koostoimetest teiste ravimitega, mida on manustatud enne anesteesiat või selle ajal ning patsiendi seisundist. Neuromuskulaarse blokaadi ja sellest taastumise jälgimisel on soovitatav kasutada vastavat neuromuskulaarse jälgimise tehnikat.

Inhalatsioonianesteetikumid tugevdavad Esmeroni neuromuskulaarset blokeerivat toimet. Selle kliiniline tähtsus avaldub siiski anesteesia käigus, kui inhalatsioonianesteetikumi kontsentratsioon kudedes on saavutanud koostoimeks vajaliku taseme. Seetõttu tuleb inhalatsioonianesteesias läbiviidavate pikaajaliste kirurgiliste protseduuride ajal (kestusega üle 1 tunni) vähendada Esmeroni säilitusannust ja manustamissagedust või infusioonikiirust (vt lõik 4.5).

Järgnevalt on toodud üldised annustamissoovitused täiskasvanutele endotrahheaalseks intubatsiooniks ja lihaskõõlastuseks lühi- või pikaajalise kirurgilise protseduuri ajal ning kasutamiseks intensiivravis.

Kirurgilised protseduurid

Endotrahheaalne intubatsioon

Rutiinsel anesteesial on intubeerimise standardannus 0,6 mg/kg rokurooniumbromiidi, pärast mida saavutatakse peaaegu kõigil patsientidel adekvaatsed intubatsioonitingimused 60 sekundi jooksul.

Rokurooniumbromiidi annust 1,0 mg/kg soovitatakse endotrahheaalse intubatsiooni tingimuste parandamiseks anesteesia kiirete induksioonide ajal, mille järgselt saavad peaaegu kõigil

patsientidel 60 sekundi jooksul sobivad intubatsioonitingimused. Kui anesteesia kiirete induksioonide

korral kasutatakse rokurooniumbromiidi annust 0,6 mg/kg, siis soovatakse patsienti intubeerida 90 sekundit pärast rokurooniumbromiidi manustamist.

Rokurooniumbromiidi kasutamise kohta kiirete induktsioonidega anesteesias keisrilõike korral vt lõik 4.6.

Suuremad annused

Kui üksikutel patsientidel tekib vajadus suuremate annuste kasutamiseks, siis algannuste kuni 2 mg/kg korral ei ole rokurooniumbromiidi operatsiooniaegsel manustamisel kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid seni täheldatud. Rokurooniumbromiidi suuremate annuste kasutamisel kiireneb toime algus ning pikeneb toime kestus (vt lõik 5.1).

Säilitusannus

Rokurooniumbromiidi soovitatavaks säilitusannuseks on 0,15 mg/kg; pikaajalise inhalatsioonianesteesia korral tuleb annust vähendada kuni 0,075...0,1 mg/kg. Säilitusannuseid on soovitatav manustada siis, kui lihaskontraktsiooni amplituud on taastunud 25% kontrollväärtusest, või kui neljale järjestikusele stimulatsioonile tekib 2...3 vastust.

Pidevinfusioon

Kui rokurooniumbromiidi manustatakse pideva infusioonina, on algul soovitatav manustada löökannus 0,6 mg/kg ja kui algab taastumine neuromuskulaarsest blokaadist, alustada pidevinfusiooni. Infusiooni kiirus peab olema valitud nii, et lihaskontraktsiooni amplituud oleks 10% kontrollväärtusest või neljale järjestikusele stimulatsioonile tekiks 1...2 vastust. Müorelakseeriva toime soovitud tasemel säilitamiseks on vajalik infusiooni kiirus täiskasvanuil veenisiseses anesteesia korral 0,3...0,6 mg/kg/h ning inhalatsioonianesteesia korral 0,3...0,4 mg/kg/h. Kuna infusiooni kiiruse vajadus erineb indiviiditi ja oleneb anesteesia meetodist, tuleb korduvalt kontrollida neuromuskulaarse blokaadi tugevust.

Lapsed

Vastsündinutel (0...27 elupäeva), imikutel (28 elupäeva kuni 2 elukuud), väikelastel (3...23 elukuud), lastel (2...11 eluaastat) ja noorukitel (12...17 eluaastat) on rutiinse anesteesia käigus kasutatavad soovituslikud intubatsiooni- ja säilitusannused sarnased täiskasvanute annustele.

Üksiku intubatsiooniannuse toime kestab aga vastsündinutel ja imikutel kauem kui lastel (vt lõik 5.1).

Pediaatrias kasutatava pidevinfusiooni korral on infusiooni kiirused samad mis täiskasvanutel, v.a lastel (2...11 eluaastat). 2...11-aastaste laste puhul võib osutuda vajalikuks suurem infusiooni kiirus. Seetõttu soovatakse lastel (2...11 eluaastat) kasutada täiskasvanutega sarnaseid infusiooni algkiirusi, mida tuleb seejärel kohandada, et säilitada lihaskontraktsiooni amplituud 10% ulatuses kontrollväärtusest või 1...2 kontraktsiooni vastuseks neljale protseduuriaegsele stimulatsioonile. Rokurooniumbromiidi kasutamise kogemus kiirete induktsioonide ajal pediaatrilistel patsientidel on piiratud. Seetõttu ei ole rokurooniumbromiidi kasutamine endotrahheaalse intubatsiooni soodustamiseks kiirete induktsioonide ajal pediaatrilistel patsientidel soovitatav.

Eakad patsiendid ja maksa- ja/või sapiteede haiguse ja/või neerupuudulikkusega patsiendid

Standardannus eakate patsientide ja maksa- ja/või sapiteede haiguse ja/või neerupuudulikkusega patsientide intubeerimiseks rutiinse anesteesia käigus on 0,6 mg/kg. Patsientidel, kellel võib oletada ravimi pikenenud toimet, tuleb anesteesia kiirete induktsioonide korral kaaluda annuse 0,6 mg/kg manustamist. Vaatamata kasutatavale anesteesia liigile on rokurooniumbromiidi soovitatav säilitusannus neile patsientidele 0,075...0,1 mg/kg ja soovitatav infusiooni kiirus 0,3...0,4 mg/kg/h (vt Pidevinfusioon). (Vt ka lõik 4.4.)

Ülekaalulised ning tüsedad patsiendid

Ülekaalulistel või tüsedatel patsientidel (patsiendid, kelle kehakaal ületab ideaalkaalu 30% või enam), tuleb annust vähendada; annuse määramisel arvestatakse ideaalkaalu.

Intensiivravi protseduurid

Endotrahheaalne intubatsioon

Endotrahheaalseks intubatsiooniks kasutatakse rokurooniumbromiidi samu annuseid nagu ülalkirjeldatud kirurgiliste protseduuride korral.

Säilitusannused

Soovitatakse kasutada rokurooniumbromiidi löökannust 0,6 mg/kg, ja niipea kui lihaskontraktsiooni amplituud on 10% ulatuses taastunud või neljale järjestikusele stimulatsioonile tekib vastuseks 1...2 kontraktsiooni, alustada pidevat infusiooni. Annus tuleb alati kohandada vastavalt patsiendi individuaalsele ravivastusele. Täiskasvanud patsiendil on 80...90%-lise neuromuskulaarse blokaadi (1...2 kontraktsiooni neljale järjestikusele stimulatsioonile) säilitamiseks soovitatav esialgne infusioonikiirus 0,3...0,6 mg/kg/h manustamise esimese tunni jooksul, mida tuleb järgmise 6...12 tunni jooksul individuaalsest ravivastusest olenevalt vähendada. Seejärel jääb annuse individuaalne vajadus suhteliselt konstantseks.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes on täheldatud patsientide lõikes suurt erinevust infusiooni tunni kiiruse osas, nii et keskmine infusioonikiirus võib olla vahemikus 0,2...0,5 mg/kg/h, mis on oleneb organi funktsioonihäire(te) ulatusest, kaasuvast ravist ja patsiendi individuaalsetest parameetritest. Iga patsiendi puhul on annuse optimaalseks kohandamiseks rangelt soovitatav jälgida neuromuskulaarset ülekannet. On uuritud kuni 7-päevast manustamist.

Patsientide erigrupid

Esmeroni ei soovitata kasutada mehhaanilise ventilatsiooni kergendamiseks lastel ja eakatel patsientidel intensiivravi keskkonnas, sest ohutuse ja tõhususe kohta on andmeid ebapiisavalt.

Manustamisviis

Esmeroni manustatakse intravenoosselt boolussüstena või pidevinfusioonina (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus rokurooniumi, bromiidiooni või ravimi mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Esmeron põhjustab hingamislihaste paralüüsi, mistõttu ravimi manustamise ajal on kohustuslik rakendada toetavat hingamist kuni adekvaatse spontaanse hingamise taastumiseni. Nii nagu kõigi neuromuskulaarsete blokaatoritega, on oluline ennetada intubatsiooni probleeme, eriti siis, kui ravimit kasutatakse kiirete induktsioonide tehnika osana. Kui intubeerimisel tekib intubatsiooni probleemi tõttu kliiniline vajadus koheseks rokurooniumi poolt indutseeritud neuromuskulaarse blokaadi ümberpööramiseks, tuleb kaaluda sugammadeksi kasutamist.

Sarnaselt teistele neuromuskulaarsetele blokaatoritele on ka Esmeroni kasutamisel teatatud jääklõõgastuse esinemisest, millest tulenevate tüsistuste ärahoidmiseks on patsienti soovitatav ekstubeerida alles pärast piisavat taastumist neuromuskulaarsest blokaadist. Eakatel patsientidel (65-aastased või vanemad) võib residuaalse neuromuskulaarse blokaadi risk olla kõrgem. Arvesse tuleb võtta ka teisi tegureid, mis võivad põhjustada ekstubatsioonijärgset jääklõõgastust postoperatiivses faasis (nt ravimi koostoimed või patsiendi seisund). Kui juba ei ole kasutatud standardse kliinilise praktika käigus, tuleb kaaluda antagonistide (näiteks sugammadeksi või atsetüülkoliinesteraasi inhibiitorite) kasutamist, eriti juhtudel, kus jääklõõgastuse tekke tõenäosus on suurem.

Neuromuskulaarsete blokaatorite manustamisel võib tekkida anafülaktilisi reaktsioone. Selliste reaktsioonide raviks peavad alati olema kasutusele võetud vastavad ettevaatusabinõud. Eriti ettevaatlik tuleb olla varasema anafülaktilise reaktsiooni korral neuromuskulaarsete blokaatorite suhtes, kuna on teatatud ristuvatest allergilistest reaktsioonidest.

Ravimi pikaajalisel kasutamisel on intensiivravi patsientidel üldiselt täheldatud prolongeeritud paralüüsi ja/või skeletilihaste nõrkust. Võimaliku neuromuskulaarse blokaadi pikenemise ja/või üleannustamise vältimiseks on rangelt soovitatav närvi-lihase ülekannet pidevalt jälgida kogu

neuromuskulaarse blokaatori kasutamise jooksul. Lisaks peab pideva müorelaksatsiooniga patsientidel tagama adekvaatse analgeesia ja sedatsiooni. Veel enam, müorelaksante tuleb neile patsientidele manustada individuaalselt toime järgi kohandatud annustes ja seda tuleb teostada kogenud anestezioloogi poolt või sellise arsti juhendamisel, kes teab nende ravimite toimeid ja õigeid neuromuskulaarse monitooringu tehnikaid.

Intensiivravis on regulaarselt täheldatud müopaatia teket teiste mittedepolariseerivate neuromuskulaarsete blokaatorite pikaajalisel manustamisel kombinatsioonis kortikosteroidraviga. Seetõttu tuleb neuromuskulaarset blokaatorit ja kortikosteroidide saavatel patsientidel maksimaalselt lühendada neuromuskulaarse blokaatori kasutamise kestust.

Kui intubatsiooniks kasutatakse suksametoniumi, tuleb Esmeroni manustamine edasi lükata, kuni patsient on suksametoniumi poolt indutseeritud neuromuskulaarsest blokaadist kliiniliselt taastunud.

Esmeroni farmakokineetikat ja/või farmakodünaamikat võivad mõjutada järgmised seisundid

Maksa- ja/või sapiteede haigus ja neerupuudulikkus

Rokuroonium eritub uriini ja sapiga, mistõttu tuleb Esmeroni ettevaatusega kasutada kliiniliselt olulise maksa- ja/või sapiteede haiguse ja/või neerupuudulikkuse korral. Sellel patsientide grupil on 0,6 mg/kg rokurooniumbromiidi manustamise järgselt täheldatud toimekestuse pikenemist.

Vereringe aeglustumine

Seisundid, mis on seotud vereringe aeglustumisega, nagu kardiovaskulaarhaigused, kõrge vanus ja tursed, millega kaasneb ravimi jaotusruumala suurenemine, võivad aeglustada müorelakseeriva toime algust. Toime kestus võib pikeneda ka plasmakliirensi vähenemise tõttu.

Neuromuskulaarsed haigused

Sarnaselt teistele müorelaksantidele tuleb Esmeroni manustada äärmise ettevaatusega neuromuskulaarse haigusega või poliomüeliiti põdenud patsientidele, sest nendel juhtudel võib reaktsioon müorelaksantide toimele olla märkimisväärselt muutunud. Selle muutuse tugevus ja ulatus võivad olla väga erinevad. *Myasthenia gravis* 'e või müasteenilise (Eaton-Lambert'i) sündroomiga patsientidel võivad Esmeroni väikesed annused avaldada tugevat toimet ning sobiv Esmeroni annus tuleb leida vastavalt ravivastusele.

Hüpotermia

Hüpotermia tingimustes läbiviidud operatsioonide korral tugevneb Esmeroni müorelakseeriv toime ja pikeneb toimeaeg.

Tüsedus

Sarnaselt teistele müorelaksantidele võib tüsedatel patsientidel Esmeroni kasutamisel pikeneda toimekestus ja taastumisperiood, kui manustatud annused on arvestatud tegeliku kehakaalu järgi.

Põletused

On teada, et põletustega patsientidel tekib resistentsus mittedepolariseerivatele neuromuskulaarsetele müorelaksantidele. Sellistel patsientidel on soovitatav kohandada annust ravivastusest olenevalt.

Seisundid, mille korral võib Esmeroni toime pikeneda

Hüpokaleemia (nt pärast raskekujulist oksendamist, kõhulahtisust ja diureetikumravi), hüpermagneesemia, hüpokaltseemia (pärast transfusioone), hüpoproteineemia, dehüdratsioon, atsidoos, hüperkarnia ja kahheksia.

Elektrolüütide sisalduse rasked häired, vere pH muutused või dehüdratsioon tuleb seetõttu võimalusel korrigeerida.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Järgnevad ravimid mõjutavad mittedepolariseerivate müorelaksantide toime tugevust ja/või kestust:

Teiste ravimite toime Esmeronile

Toime tugevnemine

- Halogeenitud inhalatsioonianesteetikumid potentseerivad Esmeroni neuromuskulaarset blokaadi. Toime ilmneb vaid säilitusannuste kasutamisel (vt lõik 4.2). Blokaadist väljumist võivad inhibeerida ka atsetüülkoliinesteraasi inhibiitorid.
- Pärast intubatsiooni suksametoniumiga (vt lõik 4.2).
- Pikaajaline kortikosteroidide ja Esmeroni kooskasutamine intensiivravivis võib põhjustada neuromuskulaarse blokaadi pikenemist või müopaatiat (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Teised ravimid

- Antibiootikumid: aminoglükosiidid, linkosamiid ja polüpeptiidsed antibiootikumid, atsüülaminopenitsilliinirühma antibiootikumid.
- Diureetikumid, kinidiin ja selle isomeer kiniin, magneesiumisoolad, kaltsiumikanali blokaatorid, liitiumisoolad, lokaalanesteetikumid (i.v. lidokaiin, bupivakaiin epiduraalselt) ja fenütoiini või beetablokaatorite ühekordne manustamine.

Postoperatiivse manustamise järgselt on jääklõõgastust täheldatud järgmiste ravimitega: aminoglükosiidid, linkosamiid, polüpeptiidsed ja atsüülaminopenitsilliinirühma antibiootikumid, kinidiin, kiniin ja magneesiumisoolad (vt lõik 4.4).

Toime nõrgenemine

- Fenütoiini või karbamasepiini eelnev krooniline manustamine
- Proteaasi inhibiitorid (gabeksaat, ulinastatiin)

Varieeruv toime

- Teiste mittedepolariseerivate neuromuskulaarsete blokaatorite manustamine kombinatsioonis Esmeroniga võib põhjustada neuromuskulaarse blokaadi nõrgenemist või tugevnemist sõltuvalt manustamise järjekorrast ja konkreetsest neuromuskulaarsest blokaatorist.
- Esmeroni manustamise järgselt võib suksametoniumi kasutamine põhjustada Esmeroni neuromuskulaarse blokaadi tugevnemist või nõrgenemist.

Esmeroni toime teistele ravimitele

Esmeroni kombineerimine lidokaiiniga võib viia lidokaiini toime alguse kiirenemiseni.

Pediaatrilised patsiendid

Ametlikke koostoimete uuringuid ei ole teostatud. Üaltoodud informatsiooni koostoimete ja hoiatuste ning ettevaatusabinõude kohta täiskasvanutel (vt lõik 4.4) tuleb arvesse võtta ka pediaatrilistel patsientidel.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Rokurooniumbromiidi kasutamise kohta rasedatel ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule. Esmeroni määramisel rasedatele naistele tuleb rakendada ettevaatust.

Keisrilõige

Keisrilõike korral võib Esmeroni kasutada sagedaste induksioonide tehnika osana ainult siis, kui intubatsiooni takistused on ennetatud ning manustatud on piisav annus anesteetikumi, või pärast suksametoniumi poolt toetatud intubatsiooni. Esmeron manustatuna annuses 0,6 mg/kg on olnud ohutu kasutamisel keisrilõike korral. Esmeron ei mõjuta Apgari hinnet, loote lihastoonust ega

kardiorespiratoorsest kohanemist. Nabanööriist võetud vereanalüüs näitas, et Esmeron läbib platsentaarbarjääri ainult väga vähesel määral, mis ei põhjusta vastsündinul kliinilisi kõrvaltoimeid. Märkus 1: annuseid 1,0 mg/kg on uuritud sagedaste induktsioonidega anesteesia, kuid mitte keisrilõike korral. Seetõttu on sellele patsientide grupe soovitatav annus 0,6 mg/kg. Märkus 2: Neuromuskulaarse blokaadi taandumine võib olla pärsitud või ebarahuldav rasedustokseemiaga patsientidel, kellele manustatakse magneesiumisooli, kuna magneesiumisoolad tugevdavad neuromuskulaarset blokaadi. Seetõttu tuleb nendel patsientidel Esmeroni annust vähendada ning reguleerida vastavalt lihaskontraktsiooni amplituudile.

Imetamine

Puuduvad andmed Esmeroni eritumise kohta rinnapiima. Loomkatsetes on näidatud, et Esmeroni sisaldus rinnapiimas on tähtsusetult väike. Esmeroni tohib manustada imetamise ajal ainult juhul, kui arst otsustab, et ravist oodatav kasu ületab võimaliku riski.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kuna Esmeroni kasutatakse täiendava ravimina üldanesteesias, tuleb ambulatoorsete patsientide puhul üldanesteesia järgselt rakendada tavalisi ettevaatusabinõusid.

4.8 Kõrvaltoimed

Sagedasemateks ravimi kõrvaltoimeteks on valu/reaktsioon süstekohal, eluliste näitajate muutused ja neuromuskulaarse blokaadi pikenemine. Kõige sagedasemateks tõsisteks kõrvaltoimeteks turustamisjärgse jälgimise faasis on olnud „anafülaktilised ja anafülaktoidsed reaktsioonid” ning sellega seotud sümptomid. Vt ka selgitusi alljärgnevas tabelis.

MedDRA organsüsteemi klass	Eelistatud termin ¹	
	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) harv ² ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)	Väga harv ($< 1/10\ 000$)
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus Anafülaktiline reaktsioon Anafülaktoidne reaktsioon Anafülaktiline šokk Anafülaktoidne šokk
Närvisüsteemi häired		Lõtv paralüüs
Südame häired	Tahhükardia	
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon	Vereringe kollaps ja šokk Nahaõhetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Bronhospasm
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Angioneurootiline ödeem Urtikaaria Lööve Erütematoosne lööve
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Lihasnõrkus ³ Steroidne müopaatia ³
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Ravimi toime puudumine Ravimi toime/ravivastus vähenenud Ravimi toime/ravivastus tugevnenud Süstekoha valulikkus Reaktsioon süstekohal	Näopiirkonna turse Maligne hüpertermia
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Neuromuskulaarse blokaadi pikenemine Aeglustunud taastumine anesteesiast	Anesteesiast tingitud hingamisteede tüsistused

MedDRA versioon 8.1

¹ Esinemissagedused on saadud turustusjärgse ohutusjärelvalve kõrvaltoimete teadetest ja kirjanduse andmetest.

² Turustamisjärgse ohutusjärelvalve andmed ei võimalda täpset esinemissagedust määrata, mistõttu on need jagatud pigem kahe kui viie kategooria vahel.

³ Pärast pikaajalist kasutamist intensiivravis.

Anafülaksia

Kuigi väga harva, on neuromuskulaarsete blokaatorite, sh Esmeroni kasutamisel teatatud raskete anafülaktiliste reaktsioonide tekkest. Anafülaktiliste/anafülaktoidsete reaktsioonide hulka kuuluvad: bronhospasm, kardiovaskulaarsed muutused (nt hüpotensioon, tahhükardia, vereringe kollaps – šokk) ja nahamuutused (nt angioödeem, urtikaaria). Need reaktsioonid on mõningatel juhtudel olnud letaalsed. Et sellised reaktsioonid võivad olla väga tõsised, peab alati arvestama nende tekkimise võimalusega ning rakendama vajalikke ettevaatusabinõusid.

Kuna neuromuskulaarsed blokaatorid võivad teadaolevalt põhjustada histamiini vabanemist nii lokaalselt süstekohal kui ka süsteemselt, tuleb nende ravimite manustamisel alati arvestada võimaliku sügeluse või erütematoosse reaktsiooni tekkega süstekohal ja/või generaliseerunud histaminoidse (anafülaktoidse) reaktsiooniga (vt ka anafülaktilised reaktsioonid eespool).

Kliinilistes uuringutes on täheldatud vaid histamiini plasmakontsentratsiooni vähest suurenemist pärast kiiret rokuroniumbromiidi manustamist veeni annuses 0,3...0,9 mg/kg.

Neuromuskulaarse blokaadi pikenemine

Mittedepolariseerivate blokaatorite ravimiterühma sagedaseimaks kõrvaltoimeks on ravimi farmakoloogilise toime pikenemine üle ettenähtud aja. See võib varieeruda skeletilihaste nõrkusest kuni raske ja prolongeeritud skeletilihaste paralüüsini, mis võib viia hingamispuudulikkuse või apnoeni.

Müopaatia

Müopaatiat on intensiivravis täheldatud erinevate neuromuskulaarsete blokaatorite kooskasutamisel kortikosteroididega (vt lõik 4.4).

Lokaalsed reaktsioonid süstekohal

Anesteesia kiirete induksioonide ajal on täheldatud valu süstekohas, peamiselt siis, kui patsient ei ole veel täielikult teadvust kaotanud ning eriti propofooli kasutamisel anesteesia sissejuhatamiseks. Kliinilistes uuringutes registreeriti valu süstekohal 16%-l patsientidest, kellel viidi läbi kiirete induksioonide anesteesia propofooliga, ja vähem kui 0,5%-l patsientidest, kellel teostati kiirete induksioonide anesteesia fentanüüli ja tiopentaali abil.

Pediaatrilised patsiendid

Pediaatrilistel patsientidel (N = 704) rokurooniumbromiidiga (kuni 1 mg/kg) läbi viidud 11 kliinilise uuringu metaanalüüs näitas tahhükardia esinemist ravimi kõrvaltoimena sagedusega 1,4%.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise ja pikenenud neuromuskulaarse blokaadi korral tuleb jätkata patsiendi kunstlikku ventileerimist ning sedatsiooni. Sellises situatsioonis on kaks võimalust neuromuskulaarse blokaadi lõpetamiseks:

- (1) Täiskasvanutel kasutatakse intensiivse (ulatusliku) ja sügava blokaadi kupeerimiseks sugammadeksi. Manustatava sugammadeksi annus sõltub neuromuskulaarse blokaadi tasemest.
- (2) Pärast spontaanse taastumise algust tuleb manustada vajalik annuses atsetüülkoliinesteraasi inhibiitorit (nt neostigmiin, edrofoon, püridostigmiin) või sugammadeksi. Kui atsetüülkoliinesteraasi inhibiitori manustamisel Esmeroni neuromuskulaarne toime ei taandu, tuleb jätkata ventileerimist kuni spontaanse hingamise taastumiseni. Atsetüülkoliinesteraasi inhibiitori korduv manustamine võib olla ohtlik.

Kuni kumulatiivse annuse 750 x ED₉₀ (135 mg/kg rokurooniumbromiidi) manustamiseni ei esinenud loomkatsetes rasket kardiovaskulaarse funktsiooni depressiooni, mis võiks viia ägeda vereringepuudulikkuseni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: müorelaksandid, perifeerse toimega müorelaksandid
ATC-kood: M03AC09

Toimemehhanism

Esmeron (rokurooniumbromiid) on kiire toime ja keskmise toimekestusega mittedepolariseeriv müorelaksant, millel on kuraaretaoliste ainete klassile iseloomulikud farmakoloogilised omadused. Esmeron seondub vöötlihaste motoorse lõpp-plaadi piirkonnas asuvate n-kolinoretseptoritega,

konkureerides atsetüülkoliiniga. Sellele toimele antagonistliku toimega on atsetüülkoliini esteraasi inhibiitorid nagu neostigmiin, edrofoon ja püridostigmiin.

Farmakodünaamilised toimed

Rokurooniumbromiidi ED₉₀ (annus, mis on vajalik küünarluunärvi stimulatsiooniga kaasneva pöidla kontraktsiooni 90%-lise pärssimise esilekutsumiseks) on intravenoosse anesteesia korral ligikaudu 0,3 mg/kg. Väikelaste ED₉₅ on täiskasvanute ja laste omast väiksem (vastavalt 0,25 mg/kg, 0,35 mg/kg ja 0,40 mg/kg).

Annuse 0,6 mg/kg rokurooniumbromiidi kasutamisel kestab toime 30...40 minutit (lihaskontraktsiooni amplituudi taastumiseni 25% kontrollväärtusest). Üldine toimekestus on 50 minutit (kuni lihaskontraktsiooni amplituudi taastumiseni 90% kontrollväärtusest). Rokurooniumbromiidi 0,6 mg/kg boolussüstena manustamisel on lihaskontraktsiooni amplituudi 25...75%-ni taastumise keskmine aeg (taastumisindeks) 14 minutit. Rokurooniumbromiidi manustamisel väiksemates annustes 0,3...0,45 mg/kg ($1...1\frac{1}{2} \times ED_{90}$) saabub toime aeglasemalt ning lüheneb toimekestus. Suurte annuste (2 mg/kg) korral on kliiniline kestus 110 minutit.

Intubeerimine rutiinse anesteesia käigus

Pärast rokurooniumbromiidi manustamist veeni annuses 0,6 mg/kg ($2 \times ED_{90}$ intravenoosse anesteesia ajal) saavutatakse 60 sekundi jooksul head tingimused endotrahheaalseks intubatsiooniks peaaegu kõigil patsientidel, kellest 80%-l hinnatakse intubatsiooni tingimused koguni väga heaks. Igat tüüpi kirurgiliste operatsioonide tegemiseks piisav üldine lihasparalüüs saabub 2 minuti jooksul. Pärast rokurooniumbromiidi manustamist annuses 0,45 mg/kg saavutatakse piisavad tingimused intubatsiooniks 90 sekundi pärast.

Kiirete induktsioonide anesteesia

Pärast rokurooniumbromiidi annuse 1,0 mg/kg manustamist saavutatakse propofool- või fentanüül/tiopentaalanesteesia kiirete induktsioonide korral sobivad intubatsioonitingimused 60 sekundi jooksul vastavalt 93%-l ja 96%-l patsientidest. Neist 70% hinnatakse väga headeks. Selle annuse kliiniline toime kestab peaaegu 1 tund ning selle aja möödudes saab neuromuskulaarset blokaadi ohutult lõpetada. Pärast rokurooniumbromiidi annuse 0,6 mg/kg manustamist saavutatakse kiirete induktsioonide tehnika korral propofooli või fentanüüli/tiopentaaliga sobivad intubatsioonitingimused 60 sekundi jooksul vastavalt 81%-l ja 75%-l patsientidest.

Pediaatrilised patsiendid

Intubatsiooniannuse 0,6 mg/kg korral on keskmine toime algusaeg imikutel, väikelastel ja lastel mõnevõrra lühem kui täiskasvanutel. Pediaatriliste vanusegruppide võrdlus näitas, et keskmiselt saabus toime algus veidi aeglasemalt vastsündinutel (0...27 elupäeva) ja noorukitel (12...18 eluaastat) (1,0 minutit) võrreldes imikute (28 elupäeva...2 elukuud), väikelaste (3 elukuud...23 elukuud) ning lastega (2...11 eluaastat) (vastavalt 0,4, 0,6 ja 0,8 minutit). Relaksatsiooni ja taastumisaeg on lastel võrreldes väikelaste ja täiskasvanutega tavaliselt lühem. Pediaatriliste vanusegruppide võrdlus näitas, et keskmine T₃ taastekke aeg pikenes vastsündinutel ja imikutel (vastavalt 56,7 ja 60,7 minutit) võrreldes väikelaste ja laste ning noorukitega (vastavalt 45,4, 37,6 ja 42,9 minutit).

Keskmine (SD) aeg toime alguseni ja kliinilise toime kestus pärast 0,6 mg/kg rokurooniumi esialgse intubeerimisannuse* manustamist sevofluraan/lämmastikoksiid-anesteesia ja isofluraan/lämmastikoksiid-(säilitus-)anesteesia ajal (lapspatsientide) PP rühmas

	Aeg maksimaalse blokaadini** (min)	Aeg T ₃ taastekkeni** (min)
Vastsündinud (0...27 elupäeva) n = 10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n = 9
Imikud (28 elupäeva kuni 2 elukuud) n = 11	0,44 (0,19) n = 10	60,71 (16,52)

	Aeg maksimaalse blokaadini** (min)	Aeg T ₃ taastekkeni** (min)
Väikelapsed (3 elukuud kuni 23 elukuud) n = 28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n = 27
Lapsed (2...11 eluaastat) n = 34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
Noorukid (12...17 eluaastat) n = 31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n = 30

* Rokurooniumi annus manustati 5 sekundi jooksul.

** Arvestatud alates rokurooniumi intubeerimisannuse manustamise lõppemise hetkest

Eakad patsiendid ja maksa- ja/või sapiteede haigusega ja/või neerupuudulikkusega patsiendid

Rokurooniumbromiidi säilitusannuse 0,15 mg/kg kasutamisel enfluraan- või isofluraan-anesteesia teostamisel eakatele patsientidele ning maksa- ja/või neeruhaiguste korral võib müorelakseeriv toime kesta kauem (u 20 minutit) kui patsientidel, kellele teostatakse intravenooset anesteesiat ning ei esine erituselundi kahjustusi (u 13 minutit) (vt lõik 4.2). Säilitusannuse korduv manustamine soovitatud tasemel ei ole põhjustanud kumulatsiooni (toimekestuse progresseeruvat kasvu).

Intensiivraviosakond

Pärast pidevinfusiooni intensiivraviosakonnas sõltub aeg, mille jooksul nelja järjestikuse impulsi suhtarv taastub väärtuseni 0,7, blokaadi astmest infusiooni lõpus. Pärast 20-tunnist või pikemat pidevinfusiooni on keskmine aeg, mille jooksul taastub T₂ vastus nelja impulsi stimulatsioonile, ja nelja järjestikuse impulsi suhtarv taastub 0,7-ni, ilma mitme organi puudulikkuseta patsientidel ligikaudu 1,5 (1...5) tundi ja mitme organi puudulikkusega patsientidel ligikaudu 4 (1...25) tundi.

Südamekirurgia

Südamekirurgias on Esmeroni 0,6...0,9 mg/kg manustamisel tavalisemaks tekkivaks kardiovaskulaarseks muutuseks vähene ja kliiniliselt ebaoluline südame löögisageduse suurenemine kuni 9% ning arteriaalse vererõhu tõus kuni 16% kontrollväärtustest.

Lihasrelaksatsiooni pärssimine

Rokurooniumi toimet saab ümber pöörata manustades kas sugammadeksi või koliinesteraasi inhibiitorit (neostigmiin, püridostigmiin või edrofoon). Sugammadeksi võib kasutada rutiinseks antagonistiks (1...2 posttetaanilisest vastusest kuni T₂ taastekkeni) või koheseks antagonistiks (3 minutit pärast rokurooniumbromiidi manustamist). Koliinesteraasi inhibiitorit saab manustada T₂ taastekkel või kliinilise taastumise esimeste tunnuste ilmumisel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Rokurooniumbromiidi ühekordse boolusannuse intravenoosse manustamise järgselt on plasma kontsentratsiooni/aja kõveral kolm eksponentsiaalset faasi. Tervetel täiskasvanutel on keskmine (95% usaldusintervall) eritumise poolväärtusaeg 73 (66...80) minutit, (näiline) jaotusruumala tasakaalutingimustes 203 (193...214) ml/kg ja plasmakliirens 3,7 (3,5...3,9) ml/kg/min.

Rokuroonium eritub uriini ja sapiga. 12...24 tunni jooksul eritub uriiniga ligi 40%. Pärast radioaktiivselt märgistatud rokurooniumbromiidi annuse süstimist eritub 9 päeva jooksul uriiniga keskmiselt 47% ja roojaga 43% radioaktiivsusest. Ligikaudu 50% eritub esialgse ühendina.

Pediaatrilised patsiendid

Kasutades sevofluraan- (induktsiooni-) ja isofluraan/lämmastikdioksiidi (säilitus-) anesteesia 2 kliinilise uuringu ühendatud farmakokineetilist andmebaasi, hinnati populatsiooni analüüsi meetodil rokurooniumbromiidi farmakokineetikat pediaatrilistel patsientidel (n = 146) vanuses 0...17 aastat.

Kõik farmakokineetilised näitajad olid sarnase kliirensi (l/h/kg) alusel lineaarselt proportsionaalsed kehakaaluga. Jaotusruumala (l/kg) ja eritumise poolväärtusaeg (h) langevad koos vanusega (aastates). Tüüpiliste pediaatriliste vanusegruppide farmakokineetilised näitajad on toodud järgnevalt:

Rokurooniumbromiidi hinnangulised FK näitajad (keskmine [SD]) tüüpilistel lapspatsientidel sevofluraani ja lämmastikoksiidi (induktsiooni-) ning isofluraan/lämmastikoksiidi (säilitus-) anesteesia korral

FK näitajad	Patsiendi vanusevahemik				
	Ajalised vastsündinud (0...27 elupäeva)	Imikud (28 elupäeva kuni 2 elukuud)	Väikelapsed (3...23 elukuud)	Lapsed (2...11 eluaastat)	Noorukid (12...17 eluaastat)
Kliirens (l/kg/h)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Jaotusruumala (l/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
$t_{1/2\beta}$ (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

Eakad patsiendid ja maksa- ja/või sapiteede haiguse ja/või neerupuudulikkusega patsiendid
Kontrollitud uuringutes oli eakatel ja neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel plasma kliirens vähenenud, jõudmata siiski enamuses uuringutest statistiliselt oluliste muutusteni. Maksahaigusega patsientidel oli keskmine eritumise poolväärtusaeg pikenenud 30 minutit ja plasma kliirens oli vähenenud 1 ml/kg/min. (Vt lõik 4.2.)

Intensiivraviosakond

Mehhaanilise ventilatsiooni kergendamiseks 20-tunnise või pikema pidevinfusioonina manustamisel on nii keskmine eritumise poolväärtusaeg kui keskmine (näiline) jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni korral suuremad. Kontrollitud kliinilistes uuringutes on täheldatud patsientide lõikes suurt erinevust, mis on seotud (mitme) organi puudulikkuse olemuse ja astmega ja patsiendi individuaalsete näitajatega. Mitme organi puudulikkusega patsientidel tuvastati keskmine ($\pm$ SH) eritumise poolväärtusaeg 21,5 ($\pm$ 3,3) tundi, (näiline) jaotusruumala tasakaalukontsentratsioonis 1,5 ($\pm$ 0,8) l/kg ja plasmakliirens 2,1 ($\pm$ 0,8) ml/kg/min.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid annuste juures, mis ületasid tunduvalt maksimaalset inimestel lubatud annust, mistõttu see kliinilist tähtsust ei oma.

Puuduvad sobivad loomudelid, mille abil võiks matkida intensiivravi patsiendil esinevaid tavaliselt äärmiselt keerukaid olukordi. Seega kui Esmeroni kasutatakse mehhaanilise ventilatsiooni kergendamiseks intensiivraviosakonnas, põhinevad ravimi ohutuse andmed peamiselt kliinilistest uuringutest saadud tulemustel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaat (pH kohandamiseks)
Naatriumkloriid
Äädikhape (pH kohandamiseks)
Süstevesi

Säilitusaineid ei ole lisatud.

6.2 Sobimatus

Füüsikalist sobimatust on täheldatud Esmeroni lisamisel järgmisi ravimeid sisaldavatele lahustele: amfoteritsiin, amoksitsilliin, asatiopriin, tsefasoliin, kloksatsilliin, deksametasoon, diasepaam, enoksimoon, erütromütsiin, famotidiin, frusemiid, hüdrokortisoon-naatriumsuktsinaat, insuliin, metoheksitaal, metüülprednisoloon, prednisoloon-naatriumsuktsinaat, tiopentaal, trimetoprim ja vankomütsiin. Esmeron on sobimatu ka Intralipidiga.

Esmeroni ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6. Kui Esmeroni manustatakse läbi sellise infusioonivooliku, mida on kasutatud ka teiste ravimite manustamiseks, on oluline, et seda infusioonivoolikut on piisavalt läbi voolutatud (nt 0,9% NaCl lahusega) Esmeroni manustamise ja sellega tõestatud kokkusobimatute või tõestamata kokkusobivusega ravimite manustamise vahel.

6.3 Kõlblikkusaeg

Esmeroni kõlblikkusaeg on 3 aastat, kui seda on säilitatud vastavalt kirjeldatud tingimustele (vt lõik 6.4). Kuupäev, mis on märgitud karbil ning viaali sildil, on kõlblikkusaeg; pärast seda kuupäeva ei tohi Esmeroni kasutada. Kuna Esmeron ei sisalda säilitusainet, tuleb lahus ära kasutada kohe pärast viaali avamist.

Pärast lahjendamist infusioonilahustega (vt lõik 6.6), on 30 °C juures tõestatud ravimi keemilist ja füüsikalist stabiilsust 72 tunni jooksul. Mikrobioloogilisest aspektist tuleks lahjendatud ravim kasutada viivitamatult. Manustamise viibimisel vastutab kasutamisaegse kõlblikkusaja ja kasutamiseelsete tingimuste eest kasutaja. Sellistel juhtudel ei ületa ravimi kõlblikkusaeg tavaliselt 24 tundi (temperatuuril 2 °C kuni 8 °C), välja arvatud juhtudel, kus lahjendamine on aset leidnud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Maksimaalselt 12 nädala jooksul võib ravimit hoida väljaspool külmkappi temperatuuril kuni 30 °C. Kui ravimit on hoitud väljaspool külmkappi, ei või seda sinna enam tagasi panna. Säilitamisperiood ei tohi ületada kõlblikkusaega.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Esmeron 100 mg = 10 ml

Pakendis on 10 viaali. 1 viaal sisaldab 100 mg rokurooniumbromiidi.

Viaali kummikork ei sisalda lateksit.

Kirjavahetuses märkige palun pakendi number.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kokkusobivusuuringud on läbi viidud järgmiste infusioonilahustega. Nominaalkontsentratsioonides 0,5 mg/ml ja 2,0 mg/ml on Esmeron sobiv 0,9% NaCl lahusega, 5% glükoosilahusega, 5% glükoosi ja füsioloogilise soolalahuse seguga, steriilse süsteveega, Ringeri laktaadilahusega ja Haemaccliga. Manustamine peab toimuma otsekohe pärast segamist ja peab olema lõpule viidud 24 tunni jooksul. Kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

N.V. Organon
Kloosterstraat 6, PO Box 20
5340 BH Oss
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

301100

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.02.2000
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.05.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2015