

VALMISTEYHTEENVETO

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 luurankolihassten 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.

Inhalaatioanestetit 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 intubaatiossa ja lihasrelaksaatiossa 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 intubointia 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:aan/kg. Ylläpitoannoksia suositellaan vasta kun nykäysvaste on palautunut 25 %:iin kontrollitasosta, eli 2–3 vastetta näkyy 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 näkyy train of four -stimulaatiossa. Tämäntasaisen 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), taaperoille (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 näkyy 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 anestesiategniikasta 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 intubaatiossa 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 -stimulaatiossa on palautunut 10 %:iin, eli kun yksi tai kaksi vastetta näkyy train of four -stimulaatiossa. Annostus on aina titrattava potilaan yksilöllisen vasteen mukaan. Aikuispotilailla 80–90 %:n neuromuskulaarisen salpauksen (1–2 vastetta train of four -stimulaatiossa) 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.

Erityisryhmät

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 infusiona (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 hengitysilhakset, ventilaatituki 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 leikkauksenjälkeisen ekstubaation jälkeen (kuten lääkkeiden yhteisvaikutus tai potilaan tila), tulee myös ottaa huomioon. Jos vastavaikuttajan käyttö ei kuulu normaaliin kliiniseen toimintatapaan, vastavaikuttajan (kuten sugammadeksi tai asetyylikoliiniesteraasin estäjä) käyttöä on syytä harkita erityisesti silloin, kun jäännöskurarisaation esiintyminen on todennäköisintä.

Anafylaktisia reaktioita voi ilmetä neuromuskulaaristen salpaajien annon jälkeen. Varotoimenpiteistä tällaisten reaktioiden varalta tulee aina huolehtia. Erityisiin varotoimenpiteisiin 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 kestoan.

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 asetyyliholiiniesteraasin 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, asyyliaminopenisilliinit
- 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 asyyliaminopenisilliinantibioottien, 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 lääkeaineiden antojärjestyksestä sekä käytetystä neuromuskulaarisesti salpaavasta lääkeaineesta.
- Suksametonin 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 nykäsvasteen 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 puoliintumisajan verran eli noin 6 tunnin ajan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Koska Esmeronia käytetään yleisanestesian liitännäishoitona, polikliinisten potilaiden kohdalla on huomioitava tavanomaiset varoimet yleisanestesian jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin esiintyviä haittavaikutuksia ovat injektiokohdan kipu/reaktio, vitaalielintoiminnoissa 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		Tuntematon
	Melko harvinainen/harvinainen ² (<1/100, >1/10 000)	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys Anafylaktinen reaktio Anafylaktoidinen reaktio Anafylaktinen sokki Anafylaktoidinen sokki	
Hermosto		Veltohalvaus	
Sydän	Takykardia		Kounisin oireyhtymä
Verisuonisto	Matala verenpaine	Verenkierron romahtaminen ja sokki Punoitus / punastuminen	

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
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Bronkospasmi	
Iho ja ihonalainen kudus		Angioneuroottinen turvotus Nokkosihottuma Ihottuma Erytematoottinen ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihasheikkous ³ Steroidimyopatia ³	
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.

³Tehohoitoyksikössä 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 injektiokohdassa että systeemisesti, tulee näitä lääkkeitä annettaessa aina ottaa huomioon mahdolliset kutina- ja punoitusreaktiot injektiokohdassa 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 fentanyylillä 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.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä 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) Asetyylikoliiniesteraasin estäjää (esim. neostigmiiniä, edrofonina, pyridostigmiiniä) tai sugammadeksiä voidaan käyttää heti spontaanin toipumisen alettua ja niitä tulee annostella riittävinä annoksina. Jos Esmeronin neuromuskulaariset vaikutukset eivät kumoudu asetyylikoliiniesteraasin 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 $750 \times ED_{90}$ (135 mg/kg rokuronibromidia).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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 kolinergisiin nikotiinikoliinireseptoreihin. Asetyylikoliiniesteraasin estäjät, kuten neostigmiini, edrofoni ja pyridostigmiini, kumoavat tämän vaikutuksen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

ED_{90} (annos, joka heikentää peukalon nykäysvastetta 90 % kynnärhermon stimulaatiossa) on laskimonsisäisessä anestesiassa keskimäärin 0,3 mg/kg rokuronibromidia. ED_{95} 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 ED_{90}) 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 ED_{90} 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 fentanylitiopentaalianestesian 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 T₃: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 rokuroonia* sevofluraani/ilokaasu-anestesian ja isofluraani/ilokaasu-anestesian (ylläpito) aikana lapsipotilasryhmässä

	Aika maksimisalpaukseen ** (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

* Rokurooniannos annettu 5 sekunnissa.

** Laskettu kun rokuronin intubaatioannos on annettu

Iäkkäät 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 iäkkäillä 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).

Lihaskomppaktiivisuuden kumoaminen

Rokuronin vaikutus voidaan kumota joko käyttämällä sugammadeksia tai asetyylikoliiniesteraasin 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). Asetyylikoliiniesteraasin 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 pitenee 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 infuusiona. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on todettu suuria potilaiden välisiä vaihteluita riippuen elinvaurion (-vaurioiden) luonteesta ja laajuudesta sekä potilaan yksilöllisistä ominaisuuksista. Potilailla, joilla on useita elinvaurioita, 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), injektioneesteisiin 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, furosemidi, hydrokortisoninatriumsuksinaatti, insuliini, metoheksitaali, metyyliiprednisoloni, 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 Kestoaika

3 vuotta.

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

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (+2–8 °C).

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. Annostelu 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

22.7.2020