

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Esmeron 10 mg/1 ml ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml Esmeron περιέχει 10 mg βρωμιούχο ροκουρόνιο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

pH: 3,8-4,2

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Esmeron ενδείκνυται σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς (από τα τελειόμηνα νεογνά έως τους εφήβους [0 έως <18 ετών]) ως επικουρικό φάρμακο στη γενική αναισθησία για να διευκολύνει την τραχειακή διασωλήνωση κατά τη διάρκεια της κλασικής αναισθησίας και για να προκαλέσει χάλαση των σκελετικών μυών κατά τη χειρουργική επέμβαση. Στους ενήλικες το Esmeron επίσης ενδείκνυται για να διευκολύνει την τραχειακή διασωλήνωση κατά τη διάρκεια της ταχείας εισαγωγής στην αναισθησία και ως επικουρικό φάρμακο σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) για να διευκολύνει τη διασωλήνωση και τον μηχανικό αερισμό.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Όπως ισχύει και με άλλους παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού, το Esmeron πρέπει να χορηγείται μόνο από ή υπό την επίβλεψη έμπειρων κλινικών γιατρών που είναι εξοικειωμένοι με τη δράση και τη χρήση τέτοιων φαρμάκων.

Όπως ισχύει και με άλλους παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού, η δοσολογία του Esmeron θα πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή. Η μέθοδος αναισθησίας και η αναμενόμενη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, η μέθοδος καταστολής και η αναμενόμενη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, η πιθανή αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα που χορηγούνται ταυτόχρονα και η κατάσταση του ασθενή θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν καθορίζεται η δόση.

Συνιστάται η χρήση κατάλληλης τεχνικής παρακολούθησης της νευρομυϊκής λειτουργίας για την εκτίμηση του νευρομυϊκού αποκλεισμού και της ανάνηψης.

Τα εισπνεόμενα αναισθητικά ενισχύουν τη δράση νευρομυϊκού αποκλεισμού του Esmeron. Ωστόσο, η ενίσχυση αυτή καθίσταται κλινικά σημαντική κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, όταν η συγκέντρωση των πτητικών παραγόντων στους ιστούς φθάσει στο επίπεδο που απαιτείται για αυτήν την αλληλεπίδραση. Επομένως, σε μεγάλης διάρκειας επεμβάσεις (διάρκειας μεγαλύτερης της 1 ώρας) με χρήση εισπνεόμενων αναισθητικών, θα πρέπει η δόση του Esmeron να ρυθμίζεται κατάλληλα, είτε χορηγώντας μικρότερες δόσεις συντήρησης σε αραιότερα διαστήματα είτε μειώνοντας τον ρυθμό της συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.5).

Σε ενήλικες ασθενείς, οι ακόλουθες δοσολογικές συστάσεις μπορούν να χρησιμεύσουν ως γενικές κατευθυντήριες γραμμές για την τραχειακή διασωλήνωση και τη μυοχάλαση σε μικρής έως μεγάλης διάρκειας χειρουργικές επεμβάσεις και για τη χρήση στη μονάδα εντατικής θεραπείας.

Χειρουργικές Διαδικασίες

Τραχειακή διασωλήνωση

Η συνήθης δόση διασωλήνωσης κατά την κλασική αναισθησία είναι 0,6 mg/Kg βρωμιούχου ροκουρόνιου, μετά την οποία επιτυγχάνονται ικανοποιητικές συνθήκες διασωλήνωσης εντός 60 δευτερολέπτων σε όλους σχεδόν τους ασθενείς. Συνιστάται δόση 1,0 mg/Kg βρωμιούχου ροκουρόνιου για τη διευκόλυνση των συνθηκών τραχειακής διασωλήνωσης κατά την ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία, μετά τη χορήγηση της οποίας επιτυγχάνονται ικανοποιητικές συνθήκες διασωλήνωσης εντός 60 δευτερολέπτων σε όλους σχεδόν τους ασθενείς. Εάν χρησιμοποιηθεί δόση 0,6 mg/Kg βρωμιούχου ροκουρόνιου για ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία, συνιστάται να διασωληνωθεί ο ασθενής 90 δευτερόλεπτα μετά τη χορήγηση βρωμιούχου ροκουρόνιου.

Για τη χρήση του βρωμιούχου ροκουρόνιου κατά την ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καισαρική τομή, γίνεται αναφορά στην παράγραφο 4.6.

Υψηλότερες δόσεις

Σε περίπτωση που υπάρχει λόγος επιλογής υψηλότερων δόσεων σε μεμονωμένους ασθενείς, δεν προκύπτει από κλινικές μελέτες κάποια ένδειξη ότι η χορήγηση αρχικών δόσεων μέχρι 2 mg/Kg βρωμιούχου ροκουρόνιου σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα ή βαρύτητα επιδράσεων στο καρδιαγγειακό σύστημα. Η χρήση των υψηλών αυτών δόσεων βρωμιούχου ροκουρόνιου μειώνει τον χρόνο έναρξης της δράσης και αυξάνει τη διάρκειά της (βλ. παράγραφο 5.1).

Δοσολογία συντήρησης

Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 0,15 mg/Kg βρωμιούχου ροκουρόνιου. Σε περίπτωση μεγάλης διάρκειας αναισθησίας με τη χρήση εισπνεόμενων αναισθητικών, η δόση αυτή θα πρέπει να μειωθεί σε 0,075 – 0,1 mg/Kg βρωμιούχου ροκουρόνιου. Οι δόσεις συντήρησης είναι προτιμότερο να δίνονται όταν το ύψος της συσπαστικής απόκρισης έχει επανέλθει στο 25% της τιμής αναφοράς ή όταν υπάρχουν 2 έως 3 αποκρίσεις σε διέγερση τύπου TOF (σειρά τεσσάρων απλών διεγέρσεων).

Συνεχής έγχυση

Εάν το βρωμιούχο ροκουρόνιο χορηγηθεί με συνεχή έγχυση, συνιστάται να δοθεί δόση φόρτισης 0,6 mg/Kg βρωμιούχου ροκουρόνιου και να αρχίσει η χορήγηση με έγχυση όταν ο νευρομυϊκός αποκλεισμός αρχίζει να αποκαθίσταται. Ο ρυθμός της έγχυσης θα πρέπει να ρυθμίζεται έτσι, ώστε το ύψος της συσπαστικής απόκρισης να διατηρείται στο 10% της τιμής αναφοράς ή να διατηρούνται 1 έως 2 αποκρίσεις στη διέγερση TOF. Στους ενήλικες υπό ενδοφλέβια αναισθησία, ο ρυθμός έγχυσης που απαιτείται για τη διατήρηση του νευρομυϊκού αποκλεισμού στο προαναφερόμενο επίπεδο, κυμαίνεται από 0,3 έως 0,6 mg/Kg/h (300-600 μg/Kg/h) και, υπό αναισθησία με εισπνεόμενα αναισθητικά, ο ρυθμός έγχυσης κυμαίνεται από 0,3 έως 0,4 mg/Kg/h (300-400 μg/Kg/h). Συνιστάται συνεχή παρακολούθηση του νευρομυϊκού αποκλεισμού, καθώς οι απαιτήσεις του ρυθμού έγχυσης ποικίλουν από ασθενή σε ασθενή και εξαρτώνται από την τεχνική αναισθησίας που χρησιμοποιείται.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Για νεογνά (0-27 ημερών), βρέφη (28 ημερών - 2 μηνών), νήπια (3-23 μηνών), παιδιά (2-11 ετών) και εφήβους (12-17 ετών), η συνιστώμενη δόση διασωλήνωσης κατά την κλασική αναισθησία και η δόση συντήρησης είναι παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων.

Ωστόσο, η διάρκεια της δράσης της εφάπαξ δόσης διασωλήνωσης πρόκειται να είναι μεγαλύτερη στα νεογνά και τα βρέφη από ότι στα παιδιά (βλ. Παράγραφο 5.1).

Κατά τη συνεχή έγχυση στην παιδιατρική, οι ρυθμοί έγχυσης, με εξαίρεση τα παιδιά (2-11 ετών), είναι ίδιοι με των ενηλίκων. Για τα παιδιά ηλικίας 2-11 ετών μπορεί να είναι απαραίτητοι υψηλότεροι ρυθμοί έγχυσης.

Επομένως, για τα παιδιά (2-11 ετών) συνιστώνται οι ίδιοι αρχικοί ρυθμοί έγχυσης με των ενηλίκων και έπειτα κατά την επέμβαση θα πρέπει να ρυθμίζονται έτσι, ώστε το ύψος της συσπαστικής απόκρισης να διατηρείται στο 10% της τιμής αναφοράς ή να διατηρούνται 1 έως 2 αποκρίσεις στη διέγερση TOF.

Η εμπειρία με το βρωμιούχο ροκουρόνιο στην ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι περιορισμένη. Επομένως το βρωμιούχο ροκουρόνιο δεν συνιστάται για τη διευκόλυνση των συνθηκών τραχειακής διασωλήνωσης κατά την ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς και ασθενείς με ηπατοπάθεια και/ή νόσο των χοληφόρων και/ή νεφρική ανεπάρκεια

Η καθιερωμένη δόση διασωλήνωσης σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με ηπατοπάθεια και/ή νόσο των χοληφόρων και/ή νεφρική ανεπάρκεια κατά την κλασική αναισθησία είναι 0,6 mg/Kg βρωμιούχου ροκουρόνιου. Σε ασθενείς για τους οποίους αναμένεται παρατεταμένη διάρκεια δράσης, κατά την ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία θα πρέπει να εξετάζεται δόση των 0,6 mg/Kg βρωμιούχου ροκουρόνιου. Ανεξάρτητα από την εφαρμοζόμενη τεχνική αναισθησίας, η συνιστώμενη δόση συντήρησης σε αυτούς τους ασθενείς είναι 0,075 – 0,1 mg/Kg βρωμιούχου ροκουρόνιου και ο συνιστώμενος ρυθμός έγχυσης είναι 0,3 – 0,4 mg/Kg/h (βλ. «Συνεχής έγχυση»). (Βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Υπέρβαροι και παχύσαρκοι ασθενείς

Στους υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς (οριζόμενοι ως ασθενείς με σωματικό βάρος 30% ή και περισσότερο από το ιδανικό) οι δόσεις θα πρέπει να μειώνονται λαμβάνοντας υπόψη το ιδανικό σωματικό βάρος.

Διαδικασίες Μονάδων Εντατικής Θεραπείας

Τραχειακή διασωλήνωση

Για την τραχειακή διασωλήνωση, θα πρέπει να χορηγούνται οι ίδιες δόσεις που περιγράφονται παραπάνω για τις χειρουργικές διαδικασίες.

Δοσολογία συντήρησης

Συνιστάται η χρήση μιας αρχικής δόσης φόρτισης 0,6 mg/Kg βρωμιούχου ροκουρόνιου, ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση, μόλις το ύψος της συσπαστικής απόκρισης έχει επανέλθει στο 10% της τιμής αναφοράς ή όταν επανεμφανιστούν 1 έως 2 αποκρίσεις σε διέγερση τύπου TOF. Η δοσολογία θα πρέπει πάντοτε να τιτλοποιείται ως προς τη δράση της στον συγκεκριμένο ασθενή. Ο συνιστώμενος αρχικός ρυθμός έγχυσης για τη διατήρηση του νευρομυϊκού αποκλεισμού στο 80-90% (1 έως 2 συσπάσεις σε διέγερση TOF) σε ενήλικες ασθενείς είναι 0,3 – 0,6 mg/Kg/h κατά τη διάρκεια της πρώτης ώρας χορήγησης, ο οποίος θα χρειαστεί να μειωθεί κατά τις επόμενες 6-12 ώρες, ανάλογα με την ανταπόκριση του ατόμου. Κατόπιν, οι απαιτήσεις της ατομικής δόσης παραμένουν σχετικά σταθερές.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκε μια μεγάλη διακύμανση των ρυθμών ωριαίας έγχυσης μεταξύ των ασθενών, με τους μέσους ωριαίους ρυθμούς έγχυσης να κυμαίνονται από 0,2 έως

0,5 mg/Kg/h, ανάλογα με τη φύση και την έκταση της ανεπάρκειας του(ων) οργάνου(ων), την ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή και τα ατομικά χαρακτηριστικά του ασθενή. Προκειμένου να επιτευχθεί βέλτιστος ατομικός έλεγχος του ασθενή, συνιστάται έντονα η παρακολούθηση της νευρομυϊκής μεταβίβασης. Έχει διερευνηθεί η χορήγηση για διάστημα μέχρι 7 ημέρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Το Esmeron δεν συνιστάται για τη διευκόλυνση του μηχανικού αερισμού στη μονάδα εντατικής θεραπείας σε παιδιατρικούς και ηλικιωμένους ασθενείς, λόγω της έλλειψης δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

Χορήγηση

Το Esmeron χορηγείται ενδοφλέβια είτε ως ένεση εφόδου είτε ως συνεχής έγχυση (βλ. παράγραφο 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο ροκουρόνιο ή στο ιόν βρωμίου ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καθώς το Esmeron προκαλεί παράλυση των αναπνευστικών μυών, είναι υποχρεωτική η υποστήριξη της αναπνευστικής λειτουργίας με μηχανικό αερισμό των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε αυτό το φάρμακο, έως ότου αποκατασταθεί η επαρκής αυτόματη αναπνοή. Όπως με όλους τους παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού, είναι σημαντικό να έχουν προβλεφθεί δυσκολίες στη διασωλήνωση, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται ως μέρος της τεχνικής ταχείας εισαγωγής στην αναισθησία. Σε περίπτωση δυσκολίας τραχειακής διασωλήνωσης, με αποτέλεσμα την κλινική ανάγκη για άμεση αναστροφή του επαγόμενου από ροκουρόνιο νευρομυϊκού αποκλεισμού, θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση του sugammadex.

Όπως με άλλους παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού, υπολειπόμενη μυοπληγική δράση έχει αναφερθεί με το Esmeron. Για να αποφευχθούν επιπλοκές που προέρχονται από την υπολειπόμενη μυοπληγική δράση, συνιστάται να γίνεται αποσωλήνωση μόνο αφού ο ασθενής έχει συνέλθει σε ικανοποιητικό βαθμό από τον νευρομυϊκό αποκλεισμό. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (65 ετών ή μεγαλύτεροι) ενδέχεται να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για υπολειπόμενο νευρομυϊκό αποκλεισμό. Άλλοι παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν υπολειπόμενη μυοπληγική δράση μετά την αποσωλήνωση στη μετεγχειρητική φάση (όπως αλληλεπιδράσεις φαρμάκων ή κατάσταση του ασθενή) θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη. Εάν δεν αποτελεί μέρος της συνήθους κλινικής πρακτικής, η χρήση ενός παράγοντα αναστροφής (όπως το sugammadex ή αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης) θα πρέπει να εξετάζεται, ειδικά στις περιπτώσεις εκείνες όπου η υπολειπόμενη μυοπληγική δράση είναι πιο πιθανό να συμβεί.

Έχουν αναφερθεί υψηλά ποσοστά διασταυρούμενης ευαισθησίας μεταξύ των παραγόντων νευρομυϊκού αποκλεισμού. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να αποκλείεται η υπερευαισθησία σε άλλους παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού, πριν τη χορήγηση Esmeron, όταν αυτό είναι δυνατό. Το Esmeron θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε άτομα με τέτοια προδιάθεση, μόνον εάν είναι απολύτως απαραίτητο. Ασθενείς που έχουν εμφανίσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας, υπό γενική αναισθησία, θα πρέπει να εξετάζονται ακολούθως για υπερευαισθησία σε άλλους παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού.

Το ροκουρόνιο μπορεί να προκαλέσει αύξηση των καρδιακών παλμών.

Γενικά, μετά από μακροχρόνια χρήση παραγόντων νευρομυϊκού αποκλεισμού στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παρατεταμένης παράλυσης και/ή αδυναμίας σκελετικών μυών. Προκειμένου να προληφθεί πιθανή παράταση του νευρομυϊκού αποκλεισμού και/ή

υπερδοσολόγηση, συνιστάται ιδιαίτερος να παρακολουθείται η νευρομυϊκή μεταβίβαση κατά τη διάρκεια της χρήσης παραγόντων νευρομυϊκού αποκλεισμού. Επίσης, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή αναλγητικά και ηρεμιστικά. Επιπλέον, οι παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού θα πρέπει να τιτλοποιούνται για τη δράση τους σε κάθε ασθενή από πεπειραμένους κλινικούς γιατρούς, ή υπό την επίβλεψή τους, οι οποίοι γιατροί θα πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τη δράση των παραγόντων νευρομυϊκού αποκλεισμού και με κατάλληλες τεχνικές νευρομυϊκής παρακολούθησης.

Μυοπάθεια έχει συχνά αναφερθεί μετά από μακροχρόνια χορήγηση άλλων μη αποπολωτικών παραγόντων νευρομυϊκού αποκλεισμού στη ΜΕΘ, σε συνδυασμό με θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Συνεπώς, σε ασθενείς που λαμβάνουν μαζί παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού και κορτικοστεροειδή, το χρονικό διάστημα χρήσης του παράγοντα νευρομυϊκού αποκλεισμού θα πρέπει να περιορίζεται όσο το δυνατόν περισσότερο.

Εάν χρησιμοποιείται σουξαμεθόνιο για τη διασωλήνωση, η χορήγηση του Esmeron θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι ο ασθενής να έχει συνέλθει κλινικά από τον νευρομυϊκό αποκλεισμό που προκλήθηκε από το σουξαμεθόνιο.

Επειδή το βρωμιούχο ροκουρόνιο χρησιμοποιείται πάντα μαζί με άλλα φάρμακα και λόγω του κινδύνου κακοήθους υπερθερμίας κατά τη διάρκεια της αναισθησίας, ακόμα και απουσία γνωστών εκλυτικών παραγόντων, οι γιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν τα πρώιμα συμπτώματα, την επιβεβαιωτική διάγνωση και τη θεραπεία της κακοήθους υπερθερμίας, πριν την έναρξη της αναισθησίας. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν καταδείξει ότι το βρωμιούχο ροκουρόνιο δεν είναι εκλυτικός παράγοντας της κακοήθους υπερθερμίας. Σπάνιες περιπτώσεις κακοήθους υπερθερμίας με το Esmeron έχουν παρατηρηθεί κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία, ωστόσο η αιτιολογική συσχέτιση δεν έχει αποδειχθεί.

Οι ακόλουθες συνθήκες μπορεί να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική και/ή τη φαρμακοδυναμική του Esmeron:

Ηπατοπάθεια και/ή νόσος των χοληφόρων και νεφρική ανεπάρκεια

Επειδή το ροκουρόνιο απεκκρίνεται στα ούρα και τη χολή, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κλινικά σημαντικές ηπατοπάθειες και/ή νόσους των χοληφόρων και/ή νεφρική ανεπάρκεια. Σε αυτές τις ομάδες ασθενών έχει παρατηρηθεί παράταση της δράσης μετά από χορήγηση δόσεων 0,6 mg/Kg βρωμιούχου ροκουρόνιου.

Παρατεταμένος χρόνος κυκλοφορίας

Συνθήκες που σχετίζονται με παρατεταμένο χρόνο κυκλοφορίας, όπως καρδιαγγειακή νόσος, μεγάλη ηλικία και οιδηματώδης κατάσταση, και οι οποίες έχουν ως συνέπεια αυξημένο όγκο κατανομής, μπορεί να συνεισφέρουν στην καθυστέρηση της έναρξης δράσης. Η διάρκεια της δράσης μπορεί επίσης να παραταθεί εξαιτίας της μειωμένης κάθαρσης του πλάσματος.

Νευρομυϊκή νόσος

Όπως και άλλοι παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού, το Esmeron θα πρέπει να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς με νευρομυϊκή νόσο ή μετά από πολιομυελίτιδα, καθώς σε αυτές τις περιπτώσεις η απόκριση στους παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού μπορεί να έχει μεταβληθεί σημαντικά. Το μέγεθος και η κατεύθυνση της μεταβολής αυτής μπορεί να ποικίλουν σημαντικά. Σε ασθενείς με μυασθένεια gravis ή μυασθενικό (Eaton-Lambert) σύνδρομο, μικρές δόσεις Esmeron μπορεί να έχουν ισχυρή επίδραση και η δόση του Esmeron θα πρέπει να τιτλοποιείται ως προς την απόκριση.

Υποθερμία

Σε χειρουργικές επεμβάσεις υπό συνθήκες υποθερμίας, η δράση νευρομυϊκού αποκλεισμού του Esmeron αυξάνεται και η διάρκειά της παρατείνεται.

Παχυσαρκία

Όπως και άλλοι παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού, το βρωμιούχο ροκουρόνιο ενδέχεται να επιδείξει παρατεταμένη δράση και παρατεταμένη αυτόματη ανάνηψη σε παχύσαρκους ασθενείς, όταν οι χορηγούμενες δόσεις υπολογίζονται επί του πραγματικού σωματικού βάρους.

Εγκαύματα

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με εγκαύματα αναπτύσσουν ανοχή στους μη αποπολωτικούς παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού. Συνιστάται η δόση να τιτλοποιείται ως προς την απόκριση.

Συνθήκες που μπορεί να αυξήσουν τη δράση του Esmeron

Υποκαλιαιμία (π.χ. μετά από σοβαρό έμετο, διάρροια και θεραπεία με διουρητικά), υπερμαγνησιαιμία, υπασβεστιαϊμία (μετά από μαζικές μεταγγίσεις), υποπρωτεΐναιμία, αφυδάτωση, οξέωση, υπερκαπνία, καχεξία.

Συνεπώς, σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές, μεταβολές του pH αίματος ή αφυδάτωση θα πρέπει να διορθώνονται, όταν είναι δυνατόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Έχει αποδειχθεί ότι τα ακόλουθα φάρμακα επηρεάζουν το μέγεθος και/ή τη διάρκεια δράσης των μη αποπολωτικών παραγόντων νευρομυϊκού αποκλεισμού:

Επίδραση άλλων φαρμάκων στο Esmeron

Αυξημένη δράση

- Αλογονωμένα πτητικά αναισθητικά ενισχύουν τον νευρομυϊκό αποκλεισμό του Esmeron. Το αποτέλεσμα γίνεται εμφανές μόνο με τη δόση συντήρησης (βλ. παράγραφο 4.2). Επίσης μπορεί να ανασταλεί η αναστροφή του αποκλεισμού με αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης.
- Μετά από διασωλήνωση με σουξαμεθόνιο (βλ. παράγραφο 4.4).
- Μακροχρόνια ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών και Esmeron στη ΜΕΘ μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα παρατεταμένη διάρκεια νευρομυϊκού αποκλεισμού ή μυοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8).

Άλλα φάρμακα

- αντιβιοτικά: αμινογλυκοσίδες, λινκοζαμίδη και πολυπεπτιδικά αντιβιοτικά, ακυλαμινο-πενικιλινούχα αντιβιοτικά.
- διουρητικά, κινιδίνη και το ισομερές της, η κινίνη, άλατα μαγνησίου, παράγοντες αποκλεισμού διαύλων ασβεστίου, άλατα λιθίου, τοπικά αναισθητικά (λιδοκαΐνη ενδοφλέβια, βουπιβακαΐνη με επισκληρίδιο) και οξεία χορήγηση φαιντοϊνης ή παραγόντων βήτα αποκλεισμού.

Μυοπληγική δράση έχει αναφερθεί μετά από μετεγχειρητική χορήγηση: αμινογλυκοσίδης, λινκοζαμίδης, πολυπεπτιδικών και ακυλαμινο-πενικιλινούχων αντιβιοτικών, κινιδίνης, κινίνης και αλάτων μαγνησίου (βλ. παράγραφο 4.4).

Μειωμένη δράση

- Προηγούμενη χρόνια χορήγηση φαινυτοΐνης ή καρβαμαζεπίνης.
- Χλωριούχο ασβέστιο, χλωριούχο κάλιο.
- Αναστολείς πρωτεάσης (gabexate, ulinastatin).

Μεταβλητή δράση

- Η χορήγηση άλλων μη αποπολωτικών παραγόντων νευρομυϊκού αποκλεισμού σε συνδυασμό με Esmeron μπορεί να προκαλέσει ελάττωση ή ενίσχυση του νευρομυϊκού αποκλεισμού, ανάλογα με τη σειρά χορήγησης και τον χρησιμοποιούμενο παράγοντα νευρομυϊκού αποκλεισμού.
- Το σουξαμεθόνιο, όταν δίνεται μετά τη χορήγηση του βρωμιούχου ροκουρόνιου, μπορεί να προκαλέσει ενίσχυση ή ελάττωση της δράσης νευρομυϊκού αποκλεισμού του βρωμιούχου ροκουρόνιου.

Επίδραση του Esmeron σε άλλα φάρμακα

Το βρωμιούχο ροκουρόνιο, συνδυαζόμενο με λιδοκαΐνη, μπορεί να προκαλέσει ταχύτερη έναρξη δράσης της λιδοκαΐνης.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης. Οι αναφερόμενες παραπάνω αλληλεπιδράσεις που παρατηρούνται στους ενήλικες και οι ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση (βλ. παράγραφο 4.4) θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη για τους παιδιατρικούς ασθενείς.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για έκθεση κατά την εγκυμοσύνη στο βρωμιούχο ροκουρόνιο. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν υποδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς δράσεις όσον αφορά στην εγκυμοσύνη, στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, στον τοκετό ή στην ανάπτυξη μετά τον τοκετό. Προσοχή πρέπει να επιδεικνύεται όταν το Esmeron συνταγογραφείται σε έγκυες γυναίκες.

Καισαρική τομή

Σε ασθενείς οι οποίες υποβάλλονται σε καισαρική τομή, το Esmeron μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέρος της τεχνικής ταχείας εισαγωγής στην αναισθησία, με την προϋπόθεση ότι δεν αναμένονται δυσκολίες στη διασωλήνωση και ότι χορηγείται επαρκής δόση αναισθητικού παράγοντα ή ακολουθεί τη διευκολυνόμενη με σουξαμεθόνιο διασωλήνωση. Όταν το Esmeron χορηγείται σε δόσεις 0,6 mg/Kg μπορεί να μην επιτυγχάνονται ικανοποιητικές συνθήκες διασωλήνωσης παρά μετά από 90 δευτερόλεπτα από τη χορήγηση. Η δόση αυτή έχει αποδειχθεί ασφαλής σε επίτοκες που υποβάλλονται σε καισαρική τομή. Το Esmeron δεν επηρεάζει τη βαθμολογία με βάση την κλίμακα Apgar, τον εμβρυϊκό μυϊκό τόνο, ούτε την καρδιοαναπνευστική προσαρμογή του νεογέννητου. Από δειγματοληψία αίματος από τον ομφάλιο λώρο, είναι προφανές ότι παρατηρείται μόνο περιορισμένη μεταφορά του βρωμιούχου ροκουρόνιου διά του πλακούντα, η οποία δεν οδηγεί σε εμφάνιση κλινικών ανεπιθύμητων ενεργειών στο νεογνό.

Σημείωση 1: έχουν διερευνηθεί δόσεις 1,0 mg/Kg κατά την ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία, αλλά όχι σε ασθενείς με καισαρική τομή. Επομένως, μόνο δόση 0,6 mg/Kg συνιστάται σε αυτήν την ομάδα ασθενών.

Σημείωση 2: η αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού που επάγεται από παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού μπορεί να αναστέλλεται ή να μη γίνεται ικανοποιητικά σε ασθενείς που λαμβάνουν άλατα μαγνησίου για την τοξιναιμία της κήσης, επειδή τα άλατα μαγνησίου ενισχύουν τον νευρομυϊκό αποκλεισμό. Επομένως, σε αυτούς τους ασθενείς η δοσολογία του Esmeron θα πρέπει να μειώνεται και να τιτλοποιείται ως προς τη συσπαστική απόκριση.

Γαλουχία

Είναι άγνωστο εάν το βρωμιούχο ροκουρόνιο απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα του ανθρώπου. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει μη σημαντικά επίπεδα του βρωμιούχου ροκουρόνιου στο μητρικό γάλα. Το Esmeron θα πρέπει να χορηγείται σε θηλάζουσες μητέρες μόνο όταν ο θεράπων γιατρός αποφασίσει ότι τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων. Μετά τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης, συνιστάται η αποχή από τον επόμενο θηλασμό για χρονικό διάστημα ίσο με πέντε φορές τον χρόνο ημίσειας ζωής του ροκουρόνιου, δηλαδή για περίπου 6 ώρες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Αφού το Esmeron χρησιμοποιείται ως επικουρικό φάρμακο στη γενική αναισθησία, θα πρέπει να λαμβάνονται τα συνήθη προληπτικά μέτρα για περιπατητικούς ασθενείς μετά από γενική αναισθησία.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου περιλαμβάνουν άλγος/αντίδραση στο σημείο της ένεσης, μεταβολές των ζωτικών σημείων και παρατεταμένο νευρομυϊκό αποκλεισμό. Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου κατά τη παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία είναι η «αναφυλακτικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις» και τα σχετιζόμενα συμπτώματα. Βλ. επίσης τις επεξηγήσεις κάτω από τον πίνακα.

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Προτιμώμενος όρος ¹	
	<u>Όχι συχνή/σπάνια²</u> (<1/100, >1/10.000)	<u>Πολύ σπάνια</u> (<1/10.000)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία Αναφυλακτική αντίδραση Αναφυλακτοειδής αντίδραση Αναφυλακτική καταπληξία Αναφυλακτοειδής καταπληξία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Χαλαρή παράλυση
Καρδιακές διαταραχές	Ταχυκαρδία	
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση	Κυκλοφορική κατέρρευση και καταπληξία Έξαψη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βρογχόσπασμος

¹ Οι συχνότητες είναι εκτιμήσεις που προέρχονται από αναφορές παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία και από δεδομένα από τη γενική βιβλιογραφία.

² Τα δεδομένα από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία δεν μπορούν να παράσχουν ακριβείς τιμές επίπτωσης. Για τον λόγο αυτόν, η αναφερόμενη συχνότητα διαχωρίστηκε σε δύο αντί σε πέντε κατηγορίες.

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Προτιμώμενος όρος ¹	
	<u>Όχι συχνή/σπάνια²</u> (<1/100, >1/10.000)	<u>Πολύ σπάνια</u> (<1/10.000)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Αγγειονευρωτικό οίδημα Κνίδωση Εξάνθημα Ερυθρηματώδες εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυϊκή αδυναμία ³ Στεροειδική μυοπάθεια ³
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Φάρμακο μη αποτελεσματικό Μειωμένη δραστηριότητα φαρμάκου/θεραπευτική ανταπόκριση Αυξημένη δραστηριότητα φαρμάκου/θεραπευτική ανταπόκριση Άλγος στο σημείο της ένεσης Αντίδραση στο σημείο της ένεσης	Οίδημα προσώπου
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Παρατεταμένος νευρομυϊκός αποκλεισμός Καθυστερημένη ανάνηψη από την αναισθησία	Επιπλοκή από τους αεραγωγούς λόγω αναισθησίας

MEDRA έκδοση 8.1

Αναφυλαξία

Αν και πολύ σπάνια, έχουν αναφερθεί σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις σε παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού, συμπεριλαμβανομένου του Esmeron.

Αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις είναι: βρογχόσπασμος, καρδιαγγειακές μεταβολές (π.χ. υπόταση, ταχυκαρδία, κυκλοφορική κατέρριψη – καταπληξία) και δερματικές μεταβολές (π.χ. αγγειοοίδημα, κνίδωση). Αυτές οι αντιδράσεις, σε μερικές περιπτώσεις, υπήρξαν μοιραίες. Λόγω της πιθανής σοβαρότητας αυτών των αντιδράσεων, θα πρέπει κανείς πάντα να υποθέτει ότι μπορεί να εμφανιστούν και να λαμβάνει τις απαραίτητες προφυλάξεις.

Καθώς είναι γνωστό ότι οι παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού είναι ικανοί να προκαλέσουν απελευθέρωση ισταμίνης, τόσο τοπικά στο σημείο της ένεσης όσο και συστηματικά, η πιθανή εμφάνιση κνησμού και ερυθρηματώδων αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης και/ή γενικευμένων ισταμινοειδών (αναφυλακτοειδών) αντιδράσεων (βλ. επίσης αναφυλακτικές αντιδράσεις παραπάνω) θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη κατά τη χορήγηση αυτών των φαρμάκων.

Σε κλινικές μελέτες έχει παρατηρηθεί μόνο μία μικρή αύξηση στα μέσα επίπεδα ισταμίνης στο πλάσμα μετά από χορήγηση ταχείας δόσης εφόδου της τάξεως των 0,3-0,9 mg/Kg βρωμιούχου ροκουρόνιου.

Παρατεταμένος νευρομυϊκός αποκλεισμός

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση της κατηγορίας των μη αποπολωτικών παραγόντων νευρομυϊκού αποκλεισμού συνίσταται σε παράταση της φαρμακολογικής δράσης του φαρμάκου πέραν της χρονικής περιόδου που απαιτείται. Αυτή μπορεί να ποικίλει από αδυναμία σκελετικών

³ Μετά από μακροχρόνια χρήση στη ΜΕΘ.

μυών έως σοβαρή και παρατεταμένη παράλυση σκελετικών μυών, που οδηγεί σε αναπνευστική ανεπάρκεια ή άπνοια.

Μυοπάθεια

Μυοπάθεια έχει αναφερθεί μετά τη χρήση διάφορων παραγόντων νευρομυϊκού αποκλεισμού στη ΜΕΘ σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.4).

Τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Κατά τη διάρκεια της αλληλουχίας ταχείας εισαγωγής στην αναισθησία, έχει αναφερθεί άλγος στο σημείο της ένεσης, κυρίως όταν ο ασθενής δεν έχει ακόμη χάσει πλήρως τις αισθήσεις του και ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιείται προποφόλη ως παράγοντας εισαγωγής στην αναισθησία. Σε κλινικές μελέτες, έχει παρατηρηθεί άλγος στο σημείο της ένεσης στο 16% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ταχείας ακολουθίας εισαγωγή στην αναισθησία με προποφόλη και σε λιγότερο από το 0,5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ταχείας ακολουθίας εισαγωγή στην αναισθησία με φαιντανύλη και θειοπεντάλη.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η μετα-ανάλυση αποτελεσμάτων από 11 κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς (n=704) με βρωμιούχο ροκουρόνιο (έως και 1 mg/kg), υπέδειξε την ταχυκαρδία ως ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου, με συχνότητα 1,4%.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολόγησης και παρατεταμένου νευρομυϊκού αποκλεισμού, ο ασθενής θα πρέπει να παραμείνει με υποστήριξη της αναπνευστικής λειτουργίας με μηχανικό αερισμό και σε καταστολή. Υπάρχουν δύο επιλογές για την αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού: (1) Στους ενήλικες, το sugammadex μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αναστροφή έντονου (σοβαρού) και βαθέος αποκλεισμού. Η δόση sugammadex που πρέπει να χορηγηθεί εξαρτάται από το επίπεδο νευρομυϊκού αποκλεισμού. (2) Αφού αρχίσει η αυθόρμητη ανάνηψη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί κάποιος αναστολέας ακετυλχολινεστεράσης (π.χ. νεοστιγμίνη, εδροφώνιο, πυριδοστιγμίνη) ή sugammadex, που θα πρέπει να χορηγηθεί σε επαρκείς δόσεις. Στην περίπτωση που η χορήγηση ενός παράγοντα αναστολής της ακετυλχολινεστεράσης δεν επιτυγχάνει την αναστροφή της νευρομυϊκής δράσης του βρωμιούχου ροκουρόνιου, ο αερισμός πρέπει να συνεχιστεί μέχρι να αποκατασταθεί η αυτόματη αναπνοή. Η επαναλαμβανόμενη δοσολόγηση ενός αναστολέα ακετυλχολινεστεράσης μπορεί να είναι επικίνδυνη.

Σε μελέτες σε πειραματόζωα, δεν εμφανίστηκε σοβαρή καταστολή της καρδιαγγειακής λειτουργίας, που να οδηγήσει τελικά σε καρδιακή κατέρρευση, έως τη χορήγηση συσσωρευτικής δόσης 750 x ED90 (135 mg/Kg βρωμιούχο ροκουρόνιο).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία (κωδικός ATC)

Μυοχαλαρωτικά, παράγοντες περιφερικά δρώντες. Κωδικός ATC: M03AC09

Μηχανισμός δράσης

Το Esmeron είναι ένας ταχείας έναρξης δράσης, ενδιάμεσης δράσης, μη αποπλωτικός παράγοντας νευρομυϊκού αποκλεισμού που εμφανίζει όλες τις χαρακτηριστικές φαρμακολογικές δράσεις αυτής της κατηγορίας φαρμάκων (τύπου κουραρίου). Δρα ανταγωνιστικά ως προς τη σύνδεση με τους νικοτινικούς χολινεργικούς υποδοχείς στην τελική κινητική πλάκα. Τη δράση του αυτή ανταγωνίζονται οι αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης, όπως η νεοστιγμίνη, το εδροφώνιο και η πυριδοστιγμίνη.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ED90 (η απαιτούμενη δόση φαρμάκου, ώστε να προκληθεί μείωση της συσπαστικής απόκρισης του αντίχειρα κατά 90%, μετά από διέγερση του ωλενίου νεύρου) υπό ενδοφλέβια αναισθησία, είναι περίπου 0,3 mg/Kg βρωμιούχου ροκουρόνιου. Η ED95 στα βρέφη είναι μικρότερη από ότι στους ενήλικες και στα παιδιά (0,25, 0,35 και 0,40 mg/Kg αντίστοιχα).

Η κλινική διάρκεια (ο χρόνος έως την αυτόματη ανάκτηση του 25% του ύψους της συσπαστικής απόκρισης αναφοράς) με 0,6 mg/Kg βρωμιούχου ροκουρόνιου είναι 30-40 λεπτά. Η συνολική διάρκεια (ο χρόνος έως την αυτόματη ανάκτηση του 90% του ύψους της συσπαστικής απόκρισης αναφοράς) είναι 50 λεπτά. Ο μέσος χρόνος της αυθόρμητης ανάκτησης της συσπαστικής απόκρισης από 25% σε 75% (δείκτης ανάνηψης), μετά από χορήγηση δόσης εφόδου 0,6 mg/Kg βρωμιούχου ροκουρόνιου είναι 14 λεπτά. Με μικρότερες δόσεις των 0,3-0,45 mg/Kg βρωμιούχου ροκουρόνιου (1-1,5 x ED90), η έναρξη της δράσης είναι βραδύτερη και η διάρκεια της δράσης μικρότερη. Με υψηλές δόσεις των 2 mg/Kg η κλινική διάρκεια είναι 110 λεπτά.

Διασωλήνωση κατά την κλασική αναισθησία

Εντός 60 δευτερολέπτων μετά από ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 0,6 mg/Kg βρωμιούχου ροκουρόνιου (2 x ED90 υπό ενδοφλέβια αναισθησία), ικανοποιητικές συνθήκες διασωλήνωσης μπορούν να επιτευχθούν σε όλους σχεδόν τους ασθενείς, στο 80% των οποίων οι συνθήκες διασωλήνωσης χαρακτηρίζονται ως άριστες. Γενική μυϊκή παράλυση, κατάλληλη για κάθε τύπο επέμβασης, εδραιώνεται εντός 2 λεπτών. Μετά από χορήγηση 0,45 mg/Kg βρωμιούχου ροκουρόνιου, επιτυγχάνονται αποδεκτές συνθήκες διασωλήνωσης μετά από 90 δευτερόλεπτα.

Ταχεία Εισαγωγή στην Αναισθησία

Κατά την αλληλουχία ταχείας εισαγωγής στην αναισθησία με προποφόλη ή φαιντανύλη/θειοπεντάλη, επιτυγχάνονται ικανοποιητικές συνθήκες διασωλήνωσης εντός 60 δευτερολέπτων στο 93% και στο 96% των ασθενών αντίστοιχα, μετά από χορήγηση δόσης 1,0 mg/Kg βρωμιούχου ροκουρόνιου. Από αυτές, το 70% χαρακτηρίζονται ως άριστες. Η κλινική διάρκεια με τη δόση αυτή πλησιάζει τη 1 ώρα, χρόνο στον οποίο ο νευρομυϊκός αποκλεισμός μπορεί να αναστραφεί με ασφάλεια. Μετά από χορήγηση δόσης 0,6 mg/Kg βρωμιούχου ροκουρόνιου, ικανοποιητικές συνθήκες διασωλήνωσης επιτυγχάνονται εντός 60 δευτερολέπτων στο 81% και το 75% των ασθενών κατά την αλληλουχία ταχείας εισαγωγής στην αναισθησία με προποφόλη ή φαιντανύλη/θειοπεντάλη αντίστοιχα.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Ο μέσος χρόνος έναρξης δράσης στα βρέφη, στα νήπια και στα παιδιά, με δόση διασωλήνωσης 0,6 mg/Kg, είναι ελαφρώς μικρότερος από ότι στους ενήλικες. Σύγκριση μεταξύ παιδιατρικών ηλικιακών ομάδων έδειξε ότι ο μέσος χρόνος έναρξης δράσης στα νεογνά και στους εφήβους (1,0 λεπτό) είναι ελαφρώς μεγαλύτερος από ότι σε βρέφη, νήπια και παιδιά (0,4, 0,6, και 0,8 λεπτά αντίστοιχα). Η διάρκεια της χάλυσης και ο χρόνος ανάνηψης τείνουν να είναι μικρότεροι στα παιδιά σε σύγκριση με τα βρέφη και τους ενήλικες. Η σύγκριση αποτελεσμάτων μεταξύ παιδιατρικών ηλικιακών ομάδων αποδεικνύει ότι ο μέσος χρόνος για την επανεμφάνιση του T₃ ήταν παρατεταμένος σε νεογνά και βρέφη (56,7 και 60,7 λεπτά αντίστοιχα) σε σύγκριση με νήπια, παιδιά και εφήβους (45,4, 37,6 και 42,9 λεπτά αντίστοιχα).

Μέσος (TA) χρόνος έναρξης δράσης και κλινική διάρκεια έπειτα από αρχική δόση διασωλήνωσης* 0,6 mg/kg βρωμιούχου ροκουρόνιου κατά τη διάρκεια αναισθησίας (συντήρησης) με σεβοφλουράνιο/υποξείδιο του αζώτου και ισοφλουράνιο/υποξείδιο του αζώτου (σε Παιδιατρικούς ασθενείς)

	Χρόνος έως τον μέγιστο αποκλεισμό ** (λεπτά)	Χρόνος έως την επανεμφάνιση του T ₃ ** (λεπτά)
Νεογνά (0-27 ημερών) n=10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
Βρέφη (28 ημερών-2 μηνών) n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52)
Νήπια (3-23 μηνών) n=28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n=27
Παιδιά (2-11 ετών) n=34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
Έφηβοι (12-17 ετών) n=31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n=30

* Δόση ροκουρόνιου χορηγούμενη εντός 5 δευτερολέπτων.

** Υπολογιζόμενος από το τέλος της χορήγησης της δόσης διασωλήνωσης ροκουρόνιου.

Ηλικιωμένοι ασθενείς και ασθενείς με ηπατοπάθεια και/ή νόσο των χοληφόρων και/ή νεφρική ανεπάρκεια

Η διάρκεια δράσης των δόσεων συντήρησης 0,15 mg/Kg βρωμιούχου ροκουρόνιου μπορεί να είναι λίγο μεγαλύτερη σε αναισθησία με ενφλουράνιο και ισοφλουράνιο σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με ηπατοπάθεια και/ή νεφρική νόσο (περίπου 20 λεπτά) από ότι σε ασθενείς χωρίς δυσλειτουργία των απεκκριτικών οργάνων, κάτω από ενδοφλέβια αναισθησία (περίπου 13 λεπτά) (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση δράσης (σταδιακή αύξηση της διάρκειας δράσης) μετά από επανειλημμένη χορήγηση δόσεων συντήρησης στο συνιστώμενο επίπεδο.

Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Μετά από συνεχή έγχυση σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, ο χρόνος αποκατάστασης του λόγου TOF στο 0,7 εξαρτάται από το επίπεδο του αποκλεισμού στο τέλος της έγχυσης. Μετά από συνεχή έγχυση 20 ωρών ή περισσότερο, ο διάμεσος χρόνος (εύρος) μεταξύ της επιστροφής του T₂ κατά τη διέγερση TOF και της αποκατάστασης του λόγου TOF στο 0,7 προσεγγίζει τις 1,5 (1–5) ώρες σε ασθενείς χωρίς πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια και τις 4 (1–25) ώρες σε ασθενείς με πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια.

Καρδιαγγειακή χειρουργική επέμβαση

Σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε καρδιαγγειακή χειρουργική επέμβαση, οι πιο συχνές καρδιαγγειακές μεταβολές κατά την έναρξη του μέγιστου αποκλεισμού μετά από χορήγηση 0,6-0,9

mg/Kg βρωμιούχου ροκουρόνιου είναι μια μικρή και κλινικά μη σημαντική αύξηση του καρδιακού ρυθμού έως 9% και μια αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης έως 16% από τις τιμές αναφοράς.

Αναστροφή της μυϊκής γάλασης

Η δράση του ροκουρόνιου μπορεί να ανταγωνιστεί είτε από το sugammadex είτε από τους αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης (νεοστιγμίνη, πυριδοστιγμίνη ή εδροφόνιο). Το sugammadex μπορεί να χορηγηθεί για την απλή αναστροφή (εάν η ανάνηψη έχει φθάσει σε τουλάχιστον 1-2 μετατετανικές μετρήσεις (PTC) έως την επανεμφάνιση του T₂) ή για την άμεση αναστροφή (3 λεπτά μετά τη χορήγηση βρωμιούχου ροκουρόνιου). Αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης μπορούν να χορηγηθούν κατά την επανεμφάνιση του T₂ ή στα πρώτα κλινικά σημεία ανάνηψης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης εφόδου βρωμιούχου ροκουρόνιου, η συγκέντρωση στο πλάσμα εξελίσσεται χρονικά σε τρεις εκθετικές φάσεις. Στους υγιείς ενήλικες, ο μέσος (95% CI) χρόνος ημιζωής της αποβολής είναι 73 (66-80) λεπτά, ο (φαινομενικός) όγκος κατανομής σε συνθήκες σταθερής κατάστασης είναι 203 (193-214) mg/Kg και η κάθαρση του πλάσματος είναι 3,7 (3,5-3,9) ml/kg/min.

Το ροκουρόνιο απεκκρίνεται στα ούρα και τη χολή. Η απέκκριση στα ούρα προσεγγίζει το 40% εντός 12-24 ωρών. Μετά από ένεση μιας ραδιοσημασμένης δόσης βρωμιούχου ροκουρόνιου, η απέκκρισή της είναι κατά μέσο όρο 47% στα ούρα και 43% στα κόπρανα μετά από 9 ημέρες. Περίπου το 50% ανακτάται ως μητρική ουσία.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η φαρμακοκινητική του βρωμιούχου ροκουρόνιου σε παιδιατρικούς ασθενείς (n=146) με ηλικίες που κυμαίνονται από 0 έως 17 ετών αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας πληθυσμιακή ανάλυση των συνολικών φαρμακοκινητικών δεδομένων από δύο κλινικές δοκιμές για την αναισθησία υπό σεβοφλουράνιο (έναρξης) και υπό ισοφλουράνιο/υποξείδιο του αζώτου (συντήρησης). Όλες οι φαρμακοκινητικές παράμετροι βρέθηκαν να είναι γραμμικά ανάλογες με το σωματικό βάρος, όπως αντικατοπτρίζεται και από την παρόμοια κάθαρση (L/hr/kg). Ο όγκος κατανομής (L/kg) και ο χρόνος ημιζωής απομάκρυνσης (h) μειώνονται με την ηλικία (έτη). Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι τυπικών παιδιατρικών ασθενών ανά ηλικιακή ομάδα συνοψίζονται παρακάτω:

Εκτιμώμενες Φαρμακοκινητικές Παράμετροι (Μέσες [TA]) του βρωμιούχου ροκουρόνιου σε τυπικούς παιδιατρικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια αναισθησίας με σεβοφλουράνιο και υποξείδιο του αζώτου (εισαγωγή) και με ισοφλουράνιο/υποξείδιο του αζώτου (διατήρηση αναισθησίας)

Φαρμακοκινητικές Παράμετροι	Εύρος ηλικίας ασθενών				
	Τελειόμηνα νεογνά (0-27 ημερών)	Βρέφη (28 ημερών έως 2 μηνών)	Νήπια (3-23 μηνών)	Παιδιά (2-11 ετών)	Έφηβοι (12-17 ετών)
Κάθαρση (L/kg/hr)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Όγκος κατανομής (L/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
t _{1/2} β (hr)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

Ηλικιωμένοι ασθενείς και ασθενείς με ηπατοπάθεια και/ή νόσο των χοληφόρων και/ή νεφρική ανεπάρκεια

Σε ελεγχόμενες μελέτες, η κάθαρση σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ήταν μειωμένη, χωρίς ωστόσο, στις περισσότερες μελέτες, να φτάσει σε επίπεδα στατιστικής σημασίας. Σε ασθενείς με ηπατοπάθεια, ο μέσος χρόνος ημιζωής απομάκρυνσης είναι παρατεταμένος κατά 30 λεπτά και η μέση κάθαρση είναι μειωμένη κατά 1 ml/kg/min. (Βλ. παράγραφο 4.2).

Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Όταν το βρωμιούχο ροκουρόνιο χορηγείται ως συνεχής έγχυση για να διευκολύνει τον μηχανικό αερισμό για 20 ώρες ή περισσότερο, ο μέσος χρόνος ημιζωής της αποβολής και ο μέσος (φαινομενικός) όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση αυξάνονται. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκε μεγάλη διακύμανση μεταξύ των ασθενών, συσχετιζόμενη με τη φύση και την έκταση της (πολλαπλής) οργανικής ανεπάρκειας και τα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή. Σε ασθενείς με πολλαπλή ανεπάρκεια οργάνων, παρατηρήθηκαν μέσος (\pm TA) χρόνος ημιζωής απομάκρυνσης 21,5 (\pm 3,3) ώρες, (φαινόμενος) όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση 1,5 (\pm 0,8) L/kg και κάθαρση 2,1 (\pm 0,8) ml/kg/min.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μη κλινικές μελέτες, επιπτώσεις παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρούνται ότι είναι αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

Δεν υπάρχει κατάλληλο μοντέλο σε πειραματόζωα που να μπορεί να μιμηθεί τη συνήθως εξαιρετικά σύνθετη κλινική κατάσταση ενός ασθενή της ΜΕΘ. Επομένως, η ασφάλεια του βρωμιούχου ροκουρόνιου, όταν χρησιμοποιείται για να διευκολύνει τον μηχανικό αερισμό στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, βασίζεται κυρίως στα αποτελέσματα που ελήφθησαν από κλινικές μελέτες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Το Esmeron περιέχει τα ακόλουθα έκδοχα:

- Οξικό νάτριο (για ρύθμιση του pH)
- Χλωριούχο νάτριο
- Οξικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
- Ύδωρ για ενέσιμα

Δεν έχει προστεθεί συντηρητικό

6.2 Ασυμβατότητες

Έχει τεκμηριωθεί φυσική ασυμβατότητα του Esmeron όταν προστεθεί σε διαλύματα που περιέχουν τα ακόλουθα φάρμακα: αμφοτερικίνη, αμοξυκιλλίνη, αζαθειοπρίνη, κεφαζολίνη, κλοξακιλλίνη, δεξαμεθαζόνη, διαζεπάμη, ενοξιμόνη, ερυθρομυκίνη, φαμοτιδίνη, φρουσεμίδη, νατριοηλεκτρική υδροκορτιζόνη, ινσουλίνη, μεθοξεζιτάλη, μεθυλπρενδίζολόνη, νατριοηλεκτρική πρενδίζολόνη, θειοπεντάλη, τριμεθοπρίμη και βανκομυκίνη. Επίσης το Esmeron είναι μη συμβατό με το Intralipid.

Το Esmeron δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Εάν το Esmeron χορηγείται μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης η οποία επίσης χρησιμοποιείται για άλλα φάρμακα, είναι σημαντικό η γραμμή αυτή έγχυσης να έχει επαρκώς εκπλυθεί (π.χ. με διάλυμα NaCl 0,9 %) μεταξύ της χορήγησης Esmeron και φαρμάκων για τα οποία η ασυμβατότητα με το Esmeron έχει αποδειχθεί ή για τα οποία η συμβατότητα με το Esmeron δεν έχει αποδειχθεί.

6.3 Διάρκεια ζωής

Το Esmeron έχει διάρκεια ζωής 3 χρόνια, αρκεί να φυλάσσεται σε συνθήκες σύμφωνες με τις προδιαγραφές του (βλ. «Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος»). Η ημερομηνία που αναγράφεται στο κουτί και στην επισήμανση του φιαλιδίου είναι η ημερομηνία λήξης, δηλαδή η ημερομηνία μέχρι την οποία το Esmeron μπορεί να χρησιμοποιηθεί. Καθώς το Esmeron δεν περιέχει συντηρητικά, το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά το άνοιγμα του φιαλιδίου.

Μετά την αραίωση με υγρά έγχυσης (βλ. παράγραφο 6.6), η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 72 ώρες στους 30°C. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν της αραίωσης θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης πριν τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη/διαχειριστή και θα πρέπει κανονικά να μην υπερβούν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 έως 8°C, εκτός εάν η αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένα άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στο ψυγείο σε θερμοκρασία 2-8°C. Το προϊόν μπορεί να διατηρηθεί εκτός ψυγείου σε θερμοκρασία έως 30°C για μέγιστο χρονικό διάστημα 12 εβδομάδων. Το προϊόν δεν πρέπει να τοποθετηθεί πίσω στο ψυγείο εάν έχει διατηρηθεί έστω και μία φορά εκτός ψυγείου. Η περίοδος φύλαξης δεν μπορεί να υπερβαίνει τη διάρκεια ζωής.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Esmeron 25 mg = 2,5 ml

Συσκευασία των 10 φιαλιδίων των 2,5 ml που κάθε ένα περιέχει 25 mg βρωμιούχο ροκουρόνιο.

Esmeron 50 mg = 5 ml

Συσκευασία των 10 φιαλιδίων των 5 ml που κάθε ένα περιέχει 50 mg βρωμιούχο ροκουρόνιο.
Συσκευασία των 12 φιαλιδίων των 5 ml που κάθε ένα περιέχει 50 mg βρωμιούχο ροκουρόνιο.

Esmeron 100 mg = 10 ml

Συσκευασία των 10 φιαλιδίων των 10 ml που κάθε ένα περιέχει 100 mg βρωμιούχο ροκουρόνιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Γυάλινα διαφανή φιαλίδια τύπου I Ph.Eur., με ελαστικό πώμα.
Το ελαστικό πώμα του φιαλιδίου δεν περιέχει latex.

Σε περίπτωση αλληλογραφίας, παρακαλούμε να αναφέρετε τον αριθμό παρτίδας.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Έχουν διεξαχθεί μελέτες συμβατότητας με τα ακόλουθα υγρά έγχυσης: Σε ονομαστικές συγκεντρώσεις 0,5 mg/ml και 2,0 mg/ml, έχει αποδειχθεί ότι το Esmeron είναι συμβατό με: διάλυμα NaCl 0,9%, διάλυμα δεξτρόζης 5%, διάλυμα δεξτρόζης 5% σε φυσιολογικό ορό, στείρο ύδωρ για ενέσιμα, γαλακτικά διαλύματα Ringer και Haemaccel. Η χορήγηση θα πρέπει να αρχίζει αμέσως μετά

την ανάμιξη και να έχει ολοκληρωθεί μέσα σε 24 ώρες. Διαλύματα που δεν χρησιμοποιήθηκαν θα πρέπει να απορρίπτονται.

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων: 210 7793777

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Αγ. Δημητρίου 63
174 56 Άλιμος, Ελλάδα
Τηλ.: 210 98 97 300

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

41181/10/31-05-2011

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

04-04-1995 / 31-05-2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

17 Ιανουαρίου 2019

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Με περιορισμένη ιατρική συνταγή. Μόνο για νοσοκομειακή χρήση.

**Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες
για ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»**