# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Есмерон 10 mg/ml инжекционен разтвор

Esmeron 10 mg/ml solution for injection

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

В един ml Есмерон се съдържат 10 mg рокурониев бромид *(rocuronium bromide).*

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор pH: 3,8-4,2

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Есмерон е показан при възрастни и педиатрични пациенти (от доносени новородени до юноши [0 до < 18 години]) като допълващо средство при обща анестезия, за да улесни ендотрахеалната интубация по време на рутинно въвеждане и да осигури релаксация на скелетната мускулатура по време на оперативни интервенции. При възрастни Есмерон е показан също за улесняване на ендотрахеалната интубация по време на бързо въвеждане и като допълващо средство за употреба в интензивните отделения за улесняване на интубацията и механичната вентилация.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

Както другите невромускулни блокери, Есмерон трябва да се прилага само от или под наблюдението на опитни клиницисти, които са запознати с действието и употребата на тези лекарствени продукти.

Както и при другите невромускулни блокери, дозата на Есмерон трябва да бъде определяна индивидуално за всеки пациент. При определяне на дозата трябва да се вземе предвид метода на анестезия и предполагаемата продължителност на операцията, метода на седиране и очакваната продължителност на механичната вентилация, възможните лекарствени взаимодействия с други лекарства, които са прилагани едновременно и състоянието на пациента. За адекватна оценка на нервно-мускулното блокиране и излизането от него е препоръчително прилагането на подходящо невромускулно мониториране.

Инхалаторните анестетици потенцират ефекта на нервно-мускулно блокиране на Есмерон. Това потенциране придобива клинично значение едва тогава, когато в хода на анестезията тъканната концентрация на летливите агенти достигне необходимото за подобно взаимодействие ниво. Следователно корекциите на дозата на Есмерон трябва да стават на фона на прилагането на по-малки поддържащи дози на по-дълъг интервал или използване на по-ниски инфузионни нива на Есмерон по време на дълготрайни операции (продължаващи повече от 1 час) под инхалационна анестезия (вж. точка 4.5).

При възрастни пациенти следните дози могат да се приемат като препоръчителни в общия случай на трахеална интубация и мускулна релаксация за кратко- или дълготрайни операции или за употреба в интензивното отделение.

**Хирургически процедури**

Трахеална интубация

Стандартната доза при интубиране по време на рутинна анестезия е 0,6 mg/kg рокурониев бромид, след което се установяват адекватни условия за интубация за 60 секунди при почти всички пациенти. Препоръчва се доза от 1,0 mg/kg рокурониев бромид за улесняване условията на трахеална интубация по време на бързото въвеждане в анестезия, след което се установяват адекватни условия за интубация за 60 секунди при почти всички пациенти. Ако доза от 0,6 mg/kg рокурониев бромид е използвана за бързо въвеждане в анестезия е препоръчително пациента да се интубира 90 секунди след приложението на рокурониев бромид.

За употреба на рокурониев бромид по време на бърз увод в анестезия при пациенти с Цезарово сечение е споменато в точка 4.6.

По-високи дози

Когато има причина за избор на по-големи дози при идивидуални пациенти, начални дози до 2 mg/kg рокурониев бромид са били прилагани по време на хирургия, без да са регистрирани нежелани сърдечно-съдови реакции. Употребата на тези високи дози на рокурониев бромид намалява началното време и увеличава продължителността на действието (вж. точка 5.1).

Поддържаща доза

Препоръчителната поддържаща доза е 0,15 mg/kg рокурониев бромид; в случаите на продължителна инхалационна анестезия, тя трябва да се намали до 0,075-0,1 mg/kg рокурониев бромид. Поддържаща доза се прилага, когато се постигне възстановяване на 25 % от контролната амплитуда на мускулно съкращение или когато присъстват 2 до 3 отговора на четири стимулации.

Продължителна инфузия

Ако рокурониев бромид се прилага чрез продължителна инфузия, препоръчително е да се приложи начална доза от 0,6 mg/kg рокурониев бромид, а когато нервно-мускулното блокиране започне да се възстановява, да започне приложението чрез инфузия. Инфузионната скорост трябва да се настрои така, че да *поддържа* 10 % от контролната амплитуда на мускулно съкращение или да поддържа 1-2 отговора на четири стимулации. При възрастни пациенти на венозна анестезия, скоростта на инфузията, необходима за поддържане на невромускулния блок на посоченото ниво, варира от 0,3-0,6 mg/kg/h, а при инхлационна анестезия границите са 0,3-0,4 mg/kg/h. Препоръчва се постоянно мониториране на невромускулния блок, тъй като изискванията към скоростта на инфузията варират при различните пациенти и при различните методи на анестезия.

Педиатрична популапия

За новородени (0-27 дни), бебета (28 дни-2 месеца), малки деца (3-23 месеца), деца (2-11 години) и юноши (12-17 години) препоръчителната интубационна доза по време на рутинна анестезия и поддържаща доза са подобни на тези при възрастни.

Въпреки това продължителността на действие на единична интубационна доза ще бъде по-голяма при новородени и бебета, отколкото при деца (вжлочка 5.1).

За продължителна инфузия в педиатрията, инфузионните скорости, с изключение на децата (2-11 години), са същите както за възрастни. За деца на възраст 2-11 години може да са необходими по-високи инфузионни скорости. Така че за деца (2-11 години) са препоръчителни същите начални инфузионни скорости както за възрастни, но след това трябва да се настрои така, че да поддържа 10 % контролната амплитуда на мускулно съкращение или да поддържа 1-2 отговора на четири стимулации по време на процедурата.

Опитът с рокурониев бромид при бърз увод в анестезия при деца е ограничен. Следователно рокурониев бромид не се препоръчва за улесняване условията на трахеална интубация по време на бърз увод в анестезия при педиатрични пациенти.

Пациенти в старческа възраст и пациенти със заболявания на черния дроб и/или жлъчните пътища и/или бъбречна недостатъчност

Стандартната доза за интубиране на гореописаните пациенти при рутинна анестезия е 0,6 mg/kg рокурониев бромид. Същата доза от 0,6 mg/kg да се има предвид при бързо въвеждане в анестезия при пациенти, при които се очаква продължителността на действието да е удължена. Независимо от техниката на анестезия, препоръчителната подържаща доза за тези пациенти е 0,075-0,1 mg/kg рокурониев бромид, а препоръчителната скорост на инфузия е 0,3-0,4 mg/kg/h (вж.

Продължителна инфузия). (Вижте също и точка 4.4)

Пациенти с наднормено тегло и затлъстяване

При пациенти с наднормено тегло или пациенти със затлъстяване (определени като такива, когато теглото надвишава с 30 % идеалното), дозите трябва да бъдат понижени, като се има предвид идеалното тегло.

**Процедури в интензивното отделение**

Трахеална интубация

За трахеалната интубация трябва да се употребяват същите дози както са описани по-горе за хирургическите процедури.

Поддържащо дозиране

Употребата на начална натоварваща доза от 0,6 mg/kg рокурониев бромид е препоръчителна, последвана от продължителна инфузия, докато амплитудата на съкращение се възстанови до 10 % или до повторно появяване на 1 до 2 потрепвалия на четири стимулации. Дозата винаги трябва да се титрира до получаване на ефект при всеки отделен пациент. Препоръчителното начално ниво на инфузия за поддържането на невромускулен блок от 80-90 % (1 до 2 потрепвалия на четири стимулации) при възрастни пациенти е 0,3-0,6 mg/kg/h по време на първия час от прилагането, което трябва да се намали през следващите 6-12 часа в зависимост от индивидуалния отговор. След това изискванията за индивидуалната доза остават относително константни.

Голяма разлика между отделните пациенти в часовите нива на инфузия е забелязана в контролираните клинични изследвания, със средно ниво на инфузия на час, вариращо от 0,2-0,5 mg/kg/h в зависимост от характера и напредналостта на органната недостатъчност, съпътстващата употреба на медикаменти и индивидуалните характеристики на пациента. За осигуряване на оптимален индивидуален контрол върху пациента е силно препоръчително мониторирането на нервно-мускулното предаване. Прилагането до 7 дни е проучвано.

Специални популации

Есмерон не се препоръчва за улесняване на механичната вентилация в интензивното отделение при педиатрични пациенти и пациенти в старческа възраст, което се дължи на липсата на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

Есмерон се прилага венозно като болус инжекция или чрез продължителна инфузия (вж.точка 6.6).

## 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към рокуроний или бромидни йони или към някое от помощните вещества.

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тъй като приложението на Есмерон предизвиква парализа на респираторните мускули, прилагането на изкуствена вентилация е задължително за пациенти, които са (били) лекувани с този продукт, докато не се установи напълно възстановяване на спонтанното дишане. Както при всички невромускулни блокери е важно да се очакват трудности при интубирането, особено когато това е част от техника за бърза интубация. В случай на трудности при интубирането, водещи до клинична необходимост от незабавна отмяна на невромускулния блок, индуциран чрез рокуроний, може да се обмисли възможността за употреба на сугамадекс.

Както и при другите невромускулни блокиращи агенти, за Есмерон е съобщен остатъчен кураре подобен ефект. С *цел* да се предотвратят усложнения, резултат от остатъчен кураре подобен ефект, се препоръчва да се екстубира само след като пациента се е възстановил достатъчно от невромускулния блок. При гериатричните пациенти (на възраст 65 години и повече) може да има повишен риск от остатъчен невромускулен блок. Други фактори, които могат да причинят остатъчен кураре подобен ефект след екстубация в следоперативен етап (такива като лекарствени взаимодействия или състояние на пациента) също трябва да се имат предвид. Ако не се използва като част от стандартната клинична практика, употребата на средство за възстановяване от невромускулна блокада (като сугамадекс или ацетилхолинестеразен инхибитор) трябва да се има предвид, особено в тези случаи, при които остатъчен кураре подобен ефект е по-вероятно да се появи.

Могат да се появят анафилактични реакции, следващи прилагането на невромускулни блокери. Винаги трябва да се вземат предпазни мерки за третиране на такива реакции. Особено при случаи на предишни анафилактични реакции към невромускулни блокери, трябва да се вземат специални предпазни мерки, тъй като е съобщена алергична кръстосана реактивност към невромускулни блокери.

В общия случай, след продължителна употреба на невромускулни блокери в спешната медицина, се забелязва удължена парализа и/или слабост на скелетната мускулатура. За да се избегне удължаването на невромускулния блок или предозирането, се препоръчва по време на употребата на невромускулни блокери да се провежда мониториране на нервно-мускулното предаване. Освен това пациентите трябва да получат адекватна седация и аналгезия. Нещо повече, дозата на невромускулният блокер трябва да се адаптира спрямо индивидуалните особености от или под ръководството на опитни клиницисти, които са запознати с тяхното действие и с адекватните техники на мониториране на нервно-мускулното блокиране.

Често се съобщава за миопатия след продължително прилагане на други недеполяризиращи невромускулни блокери в спешната медицина в комбинация с кортикостероидна терапия. Следователно при пациенти с прилагани невромускулни блокери и кортикостероиди, периодът за употреба на невромускулен блокер трябва да се ограничи възможно най-много.

Ако сукцинилхолин е използван за интубация, прилагането на Есмерон трябва да се отложи, докато пациентът се е възстановил клинически от невромускулния блок, предизвикан от сукцинилхолин.

Тъй като рокурониевият бромид винаги се прилага с други лекарствени продукти и поради риска от малигнена хипертермия по време на анестезия, дори при липсата на известни отключвани фактори, лекарите трябва да са наясно с ранните симптоми, потвърдителната диагноза и лечението на малигнена хипертермия преди началото на анестезията. Проучвания при животни показват, че рокурониевият бромид не е отключващ фактор за малигнена хипертермия. Редки случаи на малигнена хипертермия при приложение на Есмерон са съобщени по време на постмаркетингово наблюдение, обаче причинно-следствена връзка не е доказана.

**Следните условия биха могли да повлияят на фармакокинетиката и/или фармакодинамиката на Есмерон:**

Заболяване на черния дроб и/или жлъчните канали и бъбречна недостатъчност

Тъй като рокуроний се отделя в урината и в жлъчката, прилагането му при пациенти с клинично проявени заболявания на черния дроб и/или жлъчката и бъбречна недостатъчност трябва да става с повишено внимание. При такива пациенти, удължено действие се наблюдава при доза от 0,6 mg/kg рокурониев бромид.

Удължено време на пипкулапия

Състояния, свързани с увеличение на циркулационното време, като сърдечно-съдови заболявания, напреднала възраст или едематозни състояния, водещи до повишен обем на разпределение, може да забавят началото на действието. Продължителността на действие може също да бъде удължена поради намален плазмен клирънс.

Нервно-мускулни заболявания

Както повечето невромускулни блокери, прилагането на Есмерон при пациенти с нервно-мускулни заболявания или след прекаран полиомиелит трябва да бъде много внимателно, тъй като в тези случаи отговорът на нервно-мускулното блокиране може да бъде значително променен. Степента и посоката на тази промяна могат да варират в много широки граници. При пациенти с миастения гравис или с миастеничен синдром (Синдром на Eaton-Lambert), малки дози Есмерон могат да окажат силен ефект, затова дозата на Есмерон трябва да се титрира до отговора.

Хипотермия

При провеждане на хируругични операции в условия на хипотермия, нервно-мускулният блокиращ ефект на Есмерон се повишава, а продължителността на действие се удължава.

Затлъстяване

Както и при другите нервномускулни блокери, Есмерон може да окаже продължителен ефект и удължен период на спонтанно възстановяване при пациенти със затлъстяване, дори когато приложените дози са изчислени на базата на наличното телесно тегло.

Изгаряния

Пациенти с изгаряния развиват резистентност към недеполяризиращи невромускулни блокери. Препоръчително е дозата да се титрира до реакция.

Състояния, които могат да усилят ефекта на Есмерон

Хипокалиемия (т.е. след тежко повръщане, диария и диуретична терапия), хипермагнезиемия, хипокалциемия (след масивни трансфузии), хипопротеинемия, дехидратация, ацидоза, хиперкапния, кахексия.

Следователно острите електролитни нарушения, промененото pH на кръвта или дехидратацията трябва да бъдат коригирани, доколкото е възможно.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на милилитьр, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съществуват данни, че употребата на долупосочените лекарствени продукти може да промени силата и/или продължителността на недеполяризиращите невромускулни блокери:

**Ефект от други лекарства върху Есмерон**

Повишен ефект

* Халогенирани летливи анестетици усилват невромускулния блок на Есмерон. Ефектът става видим само с поддържащо дозиране (вж. точка 4.2) Отмяната на блока с ацетилхолинестеразни инхибитори може също да бъде забавено.
* След интубация със сукцинилхолин (вж. точка 4.4).
* Продължителна съвместна употреба на кортикостероиди и Есмерон в спешната медицина може да се отрази в удължено времетраене на невромускулния блок или миопатия (вж. точки 4.4 и 4.8).

Други лекарства

* антибиотици: аминогликозиди, линкозамиди и полипептидни антибиотици, ациламинопеницилини.
* диуретици, хинидин и неговия изомер хинин, магнезиеви соли, агенти, блокиращи калциевите канали, литиеви соли, локални анестетици (лидокаин венозно, бупивакаин епидурално) и акутно прилагане на фенитоин или (β-блокери.

Съобщава се за възстановяване на кураре подобния ефект след постоперативно прилагане на аминигликозидни, линкозамидни, полипептидни и ациламино-пеницилинови антибиотици, хинидин, хинин и магнезиеви соли (вж. точка 4.4).

Понижен ефект

* Предшестващо хронично приложение на фенитоин или карбамазепин.
* Протеазни инхибитори (габексат, улинастатин).

Променлив ефект

* Приложението на други недеполяризиращи невромускулни блокери в комбинация с Есмерон могат да причинят отслабване или усилване на невромускулния блок, в зависимост от последователността на приложение и на вида на използвания невромускулен блокер.
* Сукцинилхолин, даден след приложението на Есмерон, може да причини усилване или отслабване на нервно-мускулния блокиращ ефект на Есмерон.

**Ефект на Есмерон върху други лекарства**

Есмерон, комбиниран с лидокаин, може да доведе до по-бързо начало на действие на лидокаина.

Педиатрична популация

Не са провеждани официални проучвания на взаимодействията. Гореспоменатите взаимодействия при възрастни и специалните предупреждения и предпазни мерки при употреба (вж.точка 4.4) трябва да се имат предвид и при педиатрични пациенти.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Няма налични клинични данни за рокурониев бром и д при експозирани бременности. Проучванията при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременност, ембрионално/зародишно развитие, раждане или развитие след раждането. Предписването на Есмерон на бременни жени трябва да бъде особено внимателно.

### Цезарово сечение

При пациентки, подложени на Цезарово сечение, Есмерон може да бъде използван като част от техниката за бърз увод в анестезията при положение, че не се очакват трудности при интубацията и достатъчна доза анестетичен агент е приложена или последващ сукцинилхолин за улесняване на интубацията. Есмерон, приложен в доза 0,6 mg/kg е показал, че е безопасен при бременни, подложени на Цезарово сечение. Есмерон не повлиява точковото измерване по Apgar, феталния мускулен тонус или кардиореспираторната адаптация. На базата на кръвна проба, взета от пъпната връв, става ясно, че съществува ограничено преминаване през плацентата на рокурониев бромид, което не довежда до осезаеми клинични нежелани ефекти в новороденото.

*Забележка I:* дози от 1,0 mg/kg са изследвани при бърза индукция в анестезията, но не и при пациентки с Цезарово сечение. Следователно се препоръчва само доза от 0,6 mg/kg за тази пациентска група.

*Забележка 2:* при пациентки, които приемат магнезиеви соли поради токсемия на бременността, може да се забави спонтанното възстановяване от нервно-мускулното блокиране, тъй като магнезиевите соли подсилват невромускулния блок. Следователно, при такива пациентки, дозата на Есмерон трябва да бъде редуцирана и титрирана спрямо реакцията на потрепване.

### Кърмене

Не е известно дали Есмерон се екскретира в човешката кърма. Изследванията при животни са показали незначителни нива на Есмерон в кърмата. Есмерон се прилага при кърмещи пациентки по преценка на лекуващия лекар, когато очакваните ползи надвишават възможните рискове. След прилагане на единична доза е препоръчително да се въздържате от следващо кърмене за пет елиминационни полу-живота на рокуроний, т.е за около 6 часа.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тъй като Есмерон се използва като допълнение към обща анестезия, обикновените предпазни мерки след обща анестезия трябва да се предприемат за амбулаторни пациенти.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-често появяващите се нежелани лекарствени реакции включват болка/реакция в мястото на инжектиране, промени в жизнените признаци и удължен невромускулен блок. Най-често съобщаваните сериозни нежелани лекарствени реакции по време на постмаркетингово наблюдение са “анафилактични и анафилактоидни реакции” и свързани симптоми. Вижте също обясненията под таблицата.

|  |  |
| --- | --- |
| MedDRAСистемно-органен клас | Предпочитан термина |
| Нечести/редкиb (<1/100, >1/10 000) | Много редки (<1/10 000) | С неизвестна честота |
| Нарушения на имунната система |  | Свръхчувствителност Анафилактична реакция Анафилактоидна реакция Анафилактичен шок Анафилактоиден шок |  |
| Нарушения на нервната система |  | Вяла пареза |  |
| Сърдечни нарушения | Тахикардия |  | Синдром на Kounis |
| Съдови нарушения | Ниско кръвно налягане | Циркулаторен колапс и шокЗачервяване на лицето |  |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения |  | Бронхоспазъм |  |
| Нарушения на кожата и на подкожната тъкан |  | Ангионевротичен едемУртикарияОбривЕритематозен обрив |  |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан |  | Мускулна слабостcСтероидна миопатияс |  |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Лекарствена неефективност Лекарствен ефект/терапевтичен отговор намален Лекарствен ефект/терапевтичен отговор увеличен Болка в мястото на инжектиране Реакция в мястото на инжектиране | Оток на лицето |  |
| Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции | Удължен невромускулен блок Забавено възстановяване от анестезия | Усложнение,свързано с дихателните пътища при анестезия |  |

MedDRA версия 8.1

a Честотите са изчисления, извлечени от доклади за постмаркетннгови наблюдения н данни от общата литература.

ь Данни от постмаркетингови наблюдения не могат да дадат точна обща представа. Поради тази причина, съобщаваната честота е разделена на три вместо на пет категории.

е след продължителна употреба в спешната медицина

АнаФилаксия

Макар и много редки, анафилактични реакции към невромускулни блокери, включително и Есмерон, са документирани. Анафилактични/анафилактоидни реакции са: бронхоспазъм, кардиоваскуларни промени (като хипотензия, тахикардия, циркулаторен колапс-шок) и кожни промени (като ангиоедема, уртикария). Тези реакции в някои случаи са били фатални. Поради възможната тежест на тези реакции винаги трябва да се допуска, че могат да се появят и да се вземат необходимите предпазни мерки.

Тъй като невромускулните блокери са известни със способността си да индуцират освобождаване на хистамин и локално в мястото на инжектиране, и в целия организъм, вероятната поява на сърбеж и еритемни реакции в мястото на инжектиране и/или генерализирани хистаминоидни (анафилактоидни) реакции (вж. също под анафилактични реакции горе) трябва винаги да се вземат предвид, когато се прилагат тези лекарства.

По време на клиничните проучвания, при бързо болус инжектиране на цялата доза от 0,3-0,9 mg/kg рокурониев бромид, е наблюдавано само леко повишение на средните плазмени нива на хистамина.

Продължителен невромускулен блок

Най-честата нежелана реакция към недеполяризиращите блокери, като клас, се състои в удължаване на фармакологичното действие на лекарството след необходимия период от време. Това може да варира от скелетно мускулна слабост до дълбока и продължителна скелетно-мускулна парализа, завършваща в дихателна недостатъчност или апнеа.

Миопатия

Съобщава се за миопатия след употреба на различни невромускулни блокери в спешната медицина в комбинация с кортикостероиди (вж. точка 4.4).

Локални реакции в мястото на инжектиране

При бърз увод в анестезия се наблюдава болка, особено когато пациентът все още не е загубил съзнание и е използван пропофол за увод в анестезия. По данни от клинични проучвания при 16 % от пациентите с бърз увод в анестезия с пропофол се наблюдава болка от инжекцията и при по-малко от 0,5 % от пациентите, интубирани с фентанил и тиопентал.

Педиатрична популация

Метаанализ на 11 клинични проучвания при педиатрични пациенти (n=704) с рокурониев бромид (до 1 mg/kg) показва че като нежелана реакция е идентифицирана тахикардия с честота 1,4%.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата ул., Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9. Предозиране

В случай на предозиране и удължаване на нервно-мускулното блокиране, пациентът трябва да остане на изкуствена вентилация и седация. Съществуват два варианта за отмяна на невромускулната блокада: (1) При възрастни може да бъде приложен сугамадекс за отмяна на по- интензивен и дълбок блок. Дозата сугамадекс, която може да бъде приложена, зависи от нивото на невромускулен блок. (2) В адекватни дози може да бъде използван ацетилхолинестеразен инхибитор (напр. неостигмин, едрофониум, пиридостигмин) или сугамадекс след като започне спонтанното възстановяване. Ако прилагането на ацетилхолинестеразен инхибитор не успее да преодолее блокиращия ефект на Есмерон, вентилацията трябва да продължи до възстановяване на спонтанното дишане. Повторното приложение на инхибитор на ацетилхолинестеразата може да

бъде опасно.

При проучвания върху животни, сериозно подтискане на сърдечната функция, водещо накрая до сърдечен колапс, не се наблюдва преди да е приложена кумулативна доза от 750 х ED90 (135 mg/kg рокурониев бромид).

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Мускулни релаксанти, агенти с периферно действие. АТС код: М03АС09

Механизъм на действие

Есмерон (рокурониев бромид) е недеполяризиращ невромускулен блокер с бързо настъпване на ефекта и средно по сила действие, който притежава всичките типични фармакологични свойства на представителите на тази група (курареподобни). Действието му се основава на конкурираме за никотиновите холинорецептори в нервно-мускулните плочки. Това действие се антагонизира от действието на инхибитори на ацетилхолинестеразата като неостигмин, едрофониум и пиридостигмин.

Фармакодинамични ефекти

ED90 (дозата необходима да се достигне 90 % подтискане на потрепването на палеца на ръката при стимулация на улнарния нерв) по време на венозна анестезия е приблизително 0,3 mg/kg рокурониев бромид. ED95 при бебета е по-ниска отколкото при възрастни и деца (съответно 0,25, 0,35 и 0,40 mg/kg).

Клиничната продължителност на действието (времето до спонтанното възстановяване на 25 % от отговора чрез потрепвалия при дразнене) с 0,6 mg/kg рокурониев бромид е 30-40 минути. Общата продължителност (времето до спонтанно възстановяване на 90 % от силата на контролните потрепвания) е 50 минути. Средното време за спонтанно възстановяване на реакцията на потрепване от 25 до 75 % (индекс на възстановяване), след еднократно болус приложение на обща доза от 0,6 mg/kg рокурониев бромид, е 14 минути. При прилагане на по-ниски дози - 0,3-0,45 mg/kg рокурониев бромид (1-11/2 х ED90), началото на действие е забавено, а продължителността на действие - по-кратка. С по-високи дози от 2 mg/kg клиничната продължителност на действие е 110 минути.

Интубация по време на рутинна анестезия

За 60 секунди след интравенозно приложение на доза от 0,6 mg/kg рокурониев бромид (2 х ED90 под интравенозна анестезия), почти при всички пациенти се достигат адекватни условия за интубиране, като при 80 % от тях тези условия са отлични. Генерализирана мускулна парализа, адекватна за какъвто и да е вид хирургична процедура, се достига за две минути. След прилагането на 0,45 mg/kg рокурониев бромид, достигането на подходящи условия за интубация става след 90 секунди.

Бърз увод в анестезия

По време на бърз увод в анестезия с пропофол или фентанил/тиопентал адекватни нива за интубация се постигат за 60 секунди при 93 % и 96 % от пациентите респективно след доза от 1,0 mg/kg рокурониев бромид. От тях 70 % са класифицирани като отлични. Клиничната продължителност с тази доза достига 1 час, за което време невромускулният блок може да бъде успешно преодолян. След доза от 0,6 mg/kg рокурониев бромид адекватни нива за интубация се постигат за 60 секунди при 81 % и 75 % от пациентите по време на бърз увод с пропофол или фентанил/тиопентал, съответно.

Педиатрична популация

Средното време на начално действие при бебета, малки деца и деца при интубационна доза от 0,6 mg/kg е малко по-късо, отколкото при възрастни. Сравнение в границите на педиатричните възрастови групи показва, че средното начало на действие при новородени и юноши (1,0 min) е малко по-дълго в сравнение с бебета, малки деца и деца (съответно 0,4, 0,6 и 0,8 min).

Продължителността на релаксация и времето за възстановяване клонят към по-кратки при деца в сравнение с бебета и възрастни. Сравнение в границите на педиатричните възрастови групи показва че средното време до поява на Тз е удължено при новородени и бебета (съответно 56,7 и 60,7 min) в сравнение с малки деца, деца и юноши (съответно 45,4, 37,6 и 42,9 min).

**Средно *(SD) време до начало на действие и клинична* продължителност след начална интубационна доза\* 0,6 mg/kg рокуроний по време на анестезия със севофлуран/азотен оксид и нзофлуран/азотен оксид (за поддържане) (Педиатрични пациенти) ПП група**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Време до максимален блок \*\* (min) | Време до поява на ТЗ \*\*(min) |
| Новородени (0-27 дни) n=10 | 0,98 (0,62) | 56,69 (37,04)n=9 |
| Бебета (28 дни-2 месеца) n=11 | 0,44 (0,19)n=10 | 60,71 (16,52) |
| Малки деца (3 месеца-23 месеца)n=28 | 0,59 (0,27) | 45,46(12,94)n=27 |
| Деца (2-11 години)n=34 | 0,84 (0,29) | 37,58(11,82) |
| Юноши (12-17 години) n=31 | 0,98 (0,38) | 42,90(15,83)n=30 |

\* Доза рокуроний приложена за 5 секунди.

\*\* Изчислено от края на приложението на интубационната доза рокуроний

Гериатрични папиенти и пациенти с чернодробни и/или жлъчни заболявания и/или бъбречна недостатъчност

Продължителността на действие на поддържащата доза от 0,15 mg/kg рокурониев бромид при анестезия с енфлуран и изофлуран може да бъде по-дълга при гериатрични пациенти и при пациенти с чернодробно и/или бъбречно заболяване (20 минути), отколкото при пациенти с ненарушена функция на екскреторните органи (приблизително 13 минути) под венозна анестезия (вж.точка 4.2). Не се наблюдава ефект на акумулиране (прогресивно повишение на продължителността на действие) при повтаряемо прилагане на поддържащата доза в препоръчваните нива.

Спешно отделение

При продължителна инфузия в Спешно отделение, времето за възстановяване на "*train of four ratio"* (T4/T1) до 0,7 зависи от степента на блока в края на инфузията. След продължителна инфузия над 20 часа времето за възстановяване от Т2 до *"train of four"* (Т4/Т1) и възстановяване на "train of *four"* (Т4/Т1) съотношение до 0,7 е приблизително 1,5 (1-5) часа при пациенти без многоорганна недостатъчност и 4 (1 -25) часа при пациенти с многоорганна недостатъчност.

Сърдечносъдова хирургия

При пациенти, планирани за сърдечно-съдова хирургия, най-честите кардиоваскуларни промени по време на максималния блок след приложение на 0,6-0,9 mg/kg Есмерон са малко и клинично незначително нарастване на сърдечната честота с 9 % и нарастване на средното артериално кръвно налягане до 16 % от контролните стойности.

Отмяна на мускулната релаксация

Действието на рокуроний може да бъде антагонизирано или чрез сугамадекс или чрез антихолинестеразни инхибитори (неостигмин, пиридостигмин или едрофониум). Сугамадекс може да бъде прилаган при рутинна отмяна (при 1-2 потрепвалия при повторно появяване на Т2) или при незабавна отмяна (3 минути след приложение на рокурониев бромид). Антихолинестеразни инхибитори може да се приложат при повторно появяване на Т2 или при първите признаци на клинично възстановяване.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

След венозно прилагане на цялата еднократна доза рокурониев бромид, кривата, отразяваща зависимостта на плазмената концентрация от времето, преминава през три експоненциални фази. При нормални възрастни средният (95 % CI) плазмен полуживот е 73 (66-80) минути, обемът на разпределение в равновесно състояние е 203 (193-214) ml/kg и плазменият клирънс е 3,7 (3,5-3,9) ml/kg/min.

Рокуроний се екскретира в урината и жлъчката. Екскрецията в урината достига 40 % за 12-24 часа. След инжектирането на белязана доза от рокурониев бромид, екскрецията на белязано вещество е средно 47 % в урината и 43 % във фецеса след 9 дни. Приблизително 50 % се откриват като изходно вещество.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на рокурониев бромид при педиатрични пациенти (n=146) във възраст от 0 до 17 години е оценена чрез популационен анализ на обобщени фармакокинетични данни от две клинични проучвания с анестезия със севофлуран (въвеждане) и изофлуран/азотен оксид (поддържане). Установено е, че всички фармакокинетични параметри са право пропорционални на телесното тегло, което се илюстрира от подобно намаляване на клирънса (1/hr/kg), обема на разпределение (1/kg) и елиминационния полуживот (h) с възрастта (години). Фармакокинетичните параметри за всяка възрастова група в педиатрията са обобщени по-долу:

**Изчислени ФК параметри (средна стойност [SD]) на рокурониев бромид при педиатрични пациенти по време на анестезия със севофлуран и азотен оксид (въвеждане) и изофлуран/азотен оксид (поддържане на анестезията)**

|  |  |
| --- | --- |
| ФК параметри | Възраст на пациента |
| Доносени новородени(0-27 дни) | Бебета (28 дни до 2 месеца) | Малки деца(3-23 месеца) | Деца(2-11 години) | Юноши(12-17 години) |
| CL(l/kg/hr) | 0,31 (0,07) | 0,30(0,08) | 0,33 (0,10) | 0,35 (0,09) | 0,29 (0,14) |
| Обемна разпределение(l/kg) | 0,42 (0,06) | 0,31 (0,03) | 0,23 (0,03) | 0,18(0,02) | 0,18(0,01) |
| t1/2 β(hr) | 1,1 (0,2) | 0,9 (0,3) | 0,8 (0,2) | 0,7 (0,2) | 0,8 (0,3) |

Гериатрични пациенти и пациенти с чернодробни и/или жлъчни заболявалия и/или бъбречна недостатъчност

В контролирани проучвания плазменият клирънс при гериатрични пациенти и пациенти с бъбречна дисфункция е редуциран, като при повечето проучвания без достигане на нива от статистическа значимост. Плазменият полуживот при пациенти с чернодробно заболяване е удължен с 30 минути и средният плазмен клирънс е намален с 1 ml/kg/min. (Вижте точка 4.2)

Спешно отделение

Когато се прилага като продължителна инфузия за улесняване на механичната вентилация за 20 часа или повече, средният плазмен полуживот и средният обем на разпределение в равновесно състояние са увеличени. Наблюдава се голяма разлика между пациентите в контролираните клинични проучвания в зависимост от естеството и степента на (много)органната недостатъчност и индивидуалните характеристики на пациента. При пациенти с (много)органна недостатъчност се наблюдава един среден плазмен полуживот от 21,5 (±3,3) часа, обем на разпределение в равновесно състояние от 1,5 (±0,8) 1/kg и плазмен клирънс от 2,1 (±0,8) ml/kg/min.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания ефекти са наблюдавани само при експозиции, надхвърлящи максималната експозиция при хора, показващи малка приложимост в клиничната употреба.

Не съществува подходящ животински модел, който да имитира обикновено изключително усложнената ситуация при пациент от спешно отделение. Затова безопасността на Есмерон, когато се употребява за улеснение на механичната вентилация в спешно отделение, се основава на резултатите от клиничните проучвания.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

бул. "Никола Вапцаров" №55, ЕКСПО 2000, ет. 1

Източно крило, Сектори В1 и В2

район Лозенец

София 1407, България

тел.:+ 359 2 819 3737

факс:+ 359 2 862 5196

имейл: mfo-msdbg@merck.com

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. №9700246

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15.12.2003

Дата на последно подновяване: 24.04.2009

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА