

## 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*).  
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.  
pH: 3,8-4,2

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Есмерон е показан като допълващо средство при обща анестезия, за да улесни ендотрахеалната интубация по време на рутинно и бързо въвеждане, и да осигури релаксация на скелетната мускулатура по време на оперативни интервенции. Есмерон е показан също като допълващо средство за употреба в интензивните отделения за улесняване на интубацията и механичната вентилация.

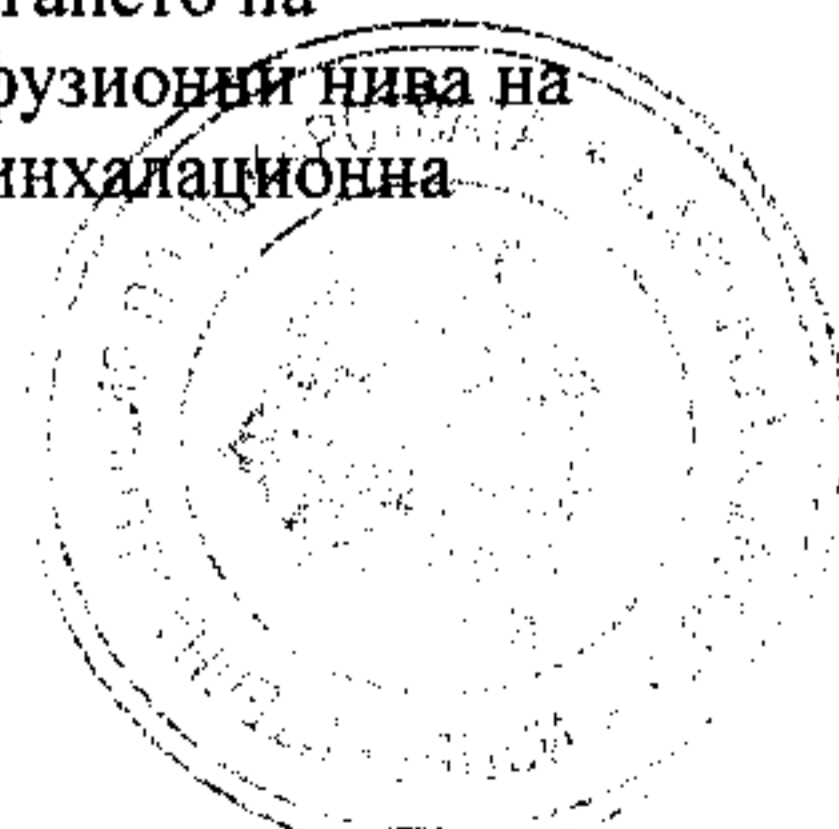
### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Както другите нервномускулни 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 нервномускулни 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 нервномускулно 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).

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	11-4721, 24.04.09
Датум	34/24.03.09



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 индивидуални пациенти, начални дози до 2 mg/kg рокурониев бромид са били прилагани по време на хирургия без нежелани сърдечносъдови реакции да са регистрирани. 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.

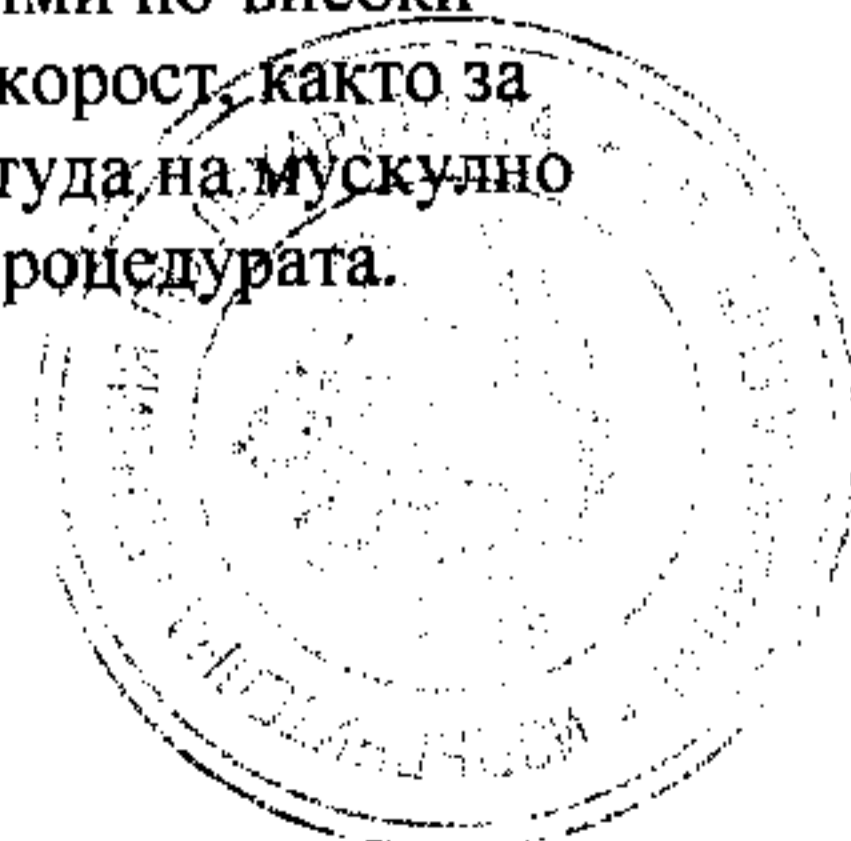
#### Продължителна инфузия

Ако рокурониев бромид се прилага чрез продължителна инфузия, препоръчително е да се приложи начална доза от 0,6 mg/kg рокурониев бромид, а когато невромускулното 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 инхалационна 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.

#### Педиатрични пациенти

За бебета (28 дни-23 месеца), деца (2-11 години) и юноши (12-18 години) препоръчителната интубационна доза по време на рутинна анестезия и поддържаща доза са подобни на тези при възрастни.

За продължителни инфузии в педиатрията, инфузионните скорости, с изключение на децата, са същите както за възрастни. За деца (2-11 годишна възраст) може да са необходими по-високи инфузионни скорости. За деца е препоръчителна същата начална инфузионна скорост, както за възрастни и 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.



Има недостатъчно данни, които да препоръчват употребата на доза рокурониев бромид при новородени (0-1 месец).

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 поддържаща 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. и Продължителна инфузия).

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 в 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 потрепвания 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 нервно-мускулен блок от 80-90% (1 до 2 потрепвания 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.

**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 препарат, докато не се установи напълно възстановяване на спонтанното дишане. Както при всички нервно-мускулни блокери е важно да се очакват трудности при интубирането, особено когато това е част от техника за бърз увод в анестезия.

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. 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 обратен агент 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 блок агенти. Винаги трябва да се вземат предпазни мерки за третиране на такива реакции. Особено при случаи на предишни анафилактични реакции към невромускулни блок агенти, 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 нервно-мускулния 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.

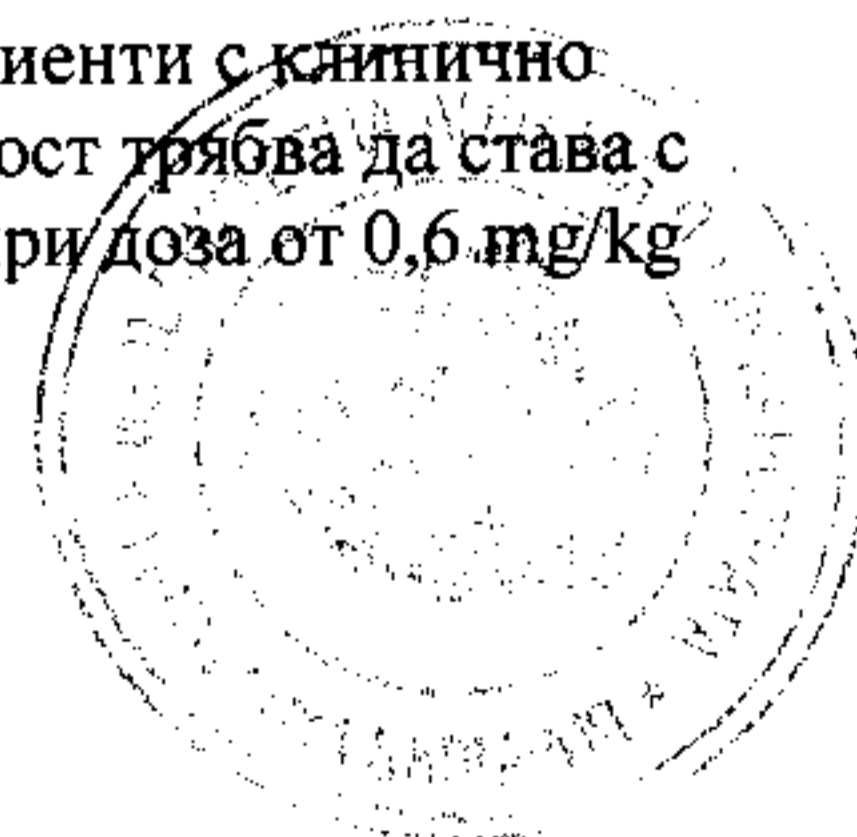
Често се съобщава за миопатия след продължително прилагане на други не-деполяриращи невромускулни блокери в спешната медицина в комбинация с кортикостероидна терапия. Следователно при пациенти с прилагани невромускулни блокери и кортикостероиди, периодът за употреба на невромускулен блокер трябва да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

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

**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 циркулация

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

#### Нервно-мускулни заболявания

Както повечето нервно-мускулни 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 хирургични операции в условия на хипотермия, нервно-мускулният блокиращ ефект на Есмерон се повишава, а продължителността на действие се удължава.

#### Затлъстяване

Както и при другите нервно-мускулни 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 недеполяриращи 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, хиперкапнея, кахексия.

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

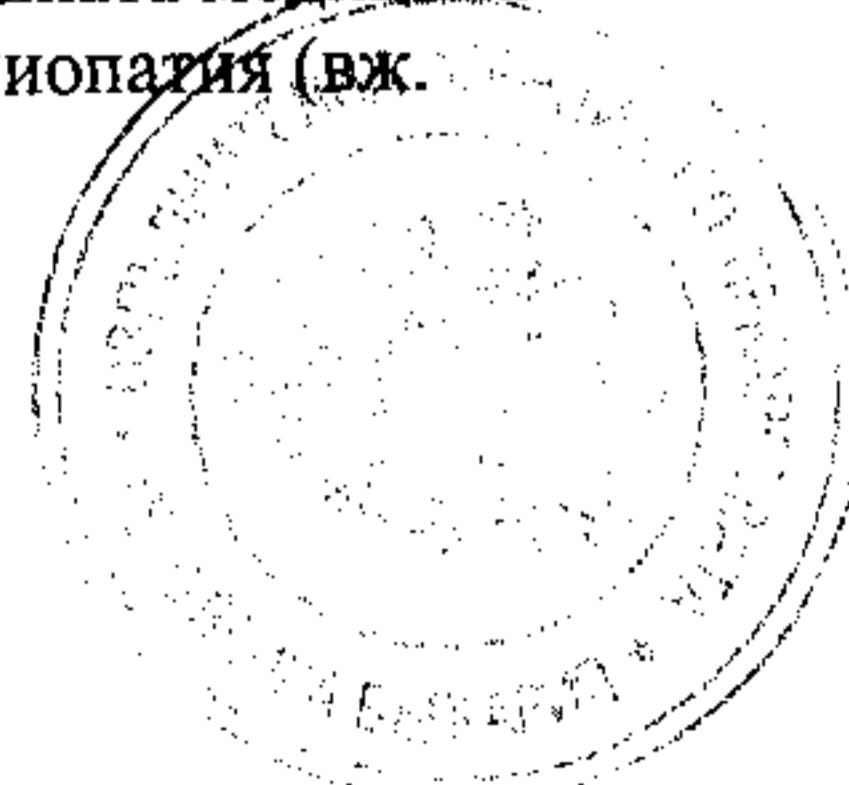
#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Съществуват данни, че употребата на долупосочените лекарствени продукти може да промени силата и/или продължителността на недеполяриращите 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 антихолинестеразни инхибитори може също да бъде забавено.
- След интубация със suxamethonium (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  $\beta$ -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 недеполяриращи невромускулни блок агенти в комбинация с Есмерон могат да причинят отслабване или усилване на невромускулния блок, в зависимост от порядъка на приложение на използвания невромускулен блокиращ агент.
- Suxamethonium, даден след приложението на Есмерон, може да причини усилване или отслабване на невромускулния блокиращ ефект на Есмерон.

#### Ефект на Есмерон върху други лекарства

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

### 4.6 Бременност и кърмене

#### Бременност

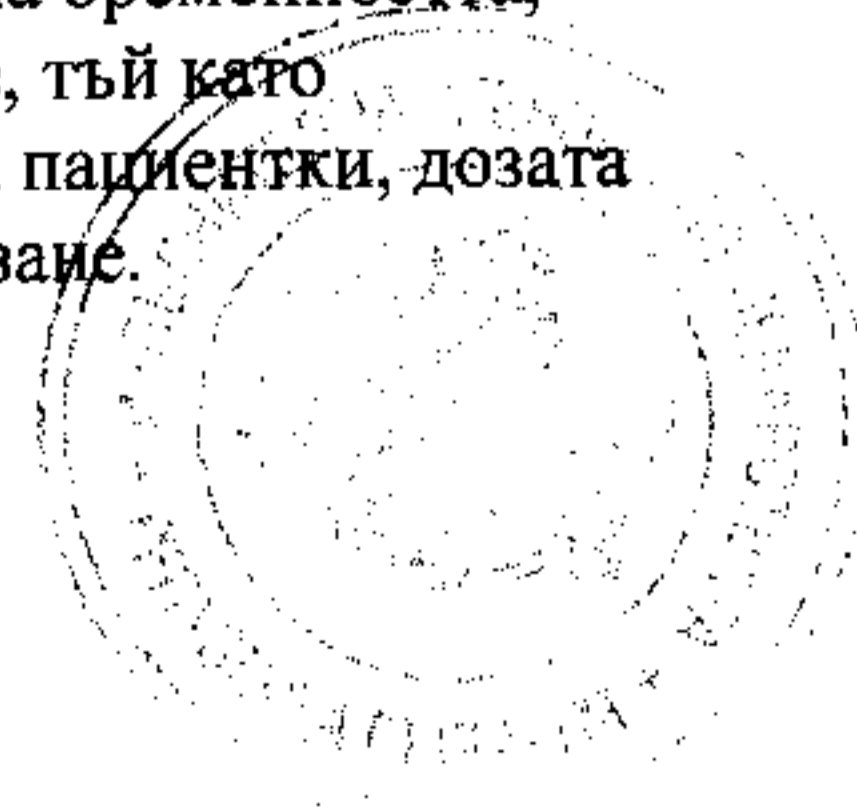
Няма налични клинични данни за рокурониев бромид при експозирани бременности. Проучванията при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременност, ембрионално/зародишно развитие, раждане или развитие след раждането. Предписването на Есмерон на бременни жени трябва да 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 suxamethonium 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 1:* 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 нервно-мускулния 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. Изследванията при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти относно бременност, ембрионално/зародишно развитие, раждане или развитие след раждането. Есмерон се прилага при кърмещи пациентки по преценка на лекуващия лекар, когато очакваните ползи надвишават възможните рискове.

**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**

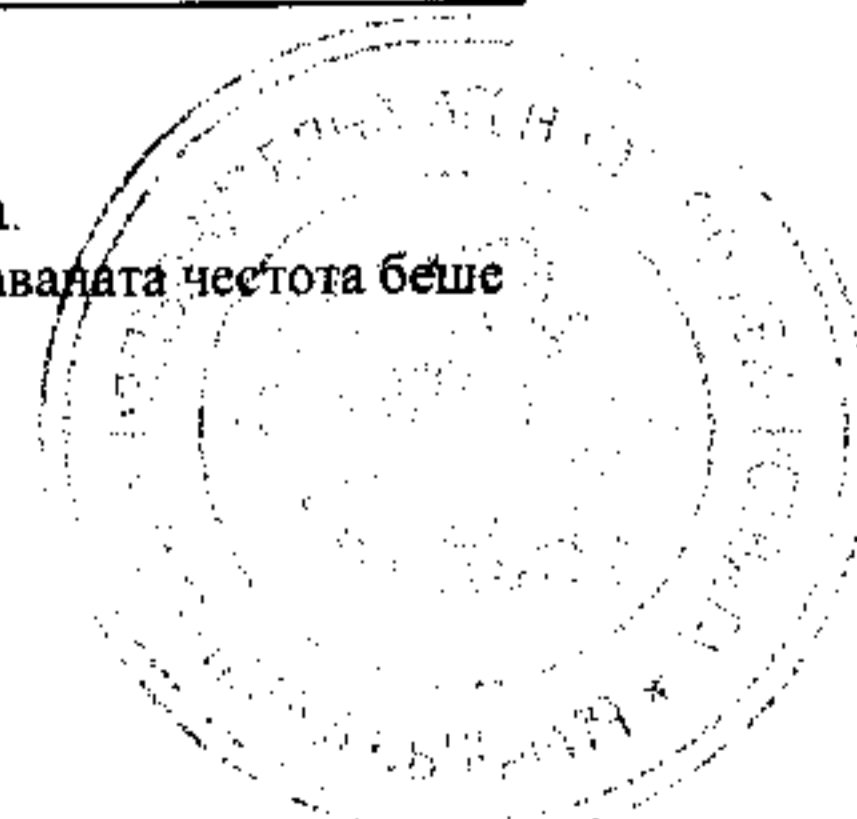
Най-често появяващите се нежелани лекарствени реакции включват болка/реакция в областта на инжектиране, промени в жизнените признаци и удължен невромускулен блок. Най-често съобщаваните сериозни нежелани лекарствени реакции по време на постмаркетингово наблюдение са "анафилактични и анафилактоидни реакции"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

MedDRA SOC	Предпочитан термин <sup>a</sup>	Честота
	Нечести/редки <sup>b</sup> (<1/100, >1/10 000)	Много редки (<1/10 000)
Нарушения на имунната система		Свърхчувствителност Анафилактична реакция Анафилактоидна реакция Анафилактичен шок Анафилактоиден шок
Нарушения на нервната система		Вяла парализа
Сърдечни нарушения	Тахикардия	
Съдови нарушения	Ниско кръвно налягане	Циркулаторен колапс и шок Почервеняване
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения		Бронхоспазъм
Нарушения на кожата и на подкожната тъкан		Ангионевротичен едем Уртикария Обрив Еритематозен обрив
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулна слабост <sup>c</sup> Стероидна миопатия <sup>c</sup>
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Лекарствена неефективност Лекарствен ефект/терапевтичен отговор намален	Подуване на лицето

<sup>a</sup> Честотите са изчисления, извлечени от доклади за постмаркетингови наблюдения и данни от общата литература.

<sup>b</sup> Данни от постмаркетингови наблюдения не могат да дадат точна обща представа. Поради тази причина, съобщаваната честота беше разделена на две вместо на пет категории.

<sup>c</sup> след продължителна употреба в спешната медицина



	Лекарствен ефект/терапевтичен отговор увеличен Болка в мястото на инжектиране Реакция в мястото на инжектиране	
Наранявания, отравяния и усложнения в резултат на интервенции	Удължен невромускулен блок Забавено възстановяване от анестезия	Усложнение на дихателните пътища при анестезия

MedDRA версия 8.1

### 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 блок агенти 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.

## 4.9 Предозиране

В случай на предозиране и удължаване на нервно-мускулното блокиране, пациентът трябва да остане на изкуствена вентилация и в началото на спонтанното възстановяване трябва да се приложи ацетилхолинестеразен инхибитор (напр. неостигмин, едрофониум, пиридостигмин) в адекватни дози.

Ако прилагането на този инхибитор не успее да преодолее блокиращия ефект на Есмерон, вентилацията трябва да продължи до възстановяването на спонтанното дишане. Повторното приложение на инхибитор на ацетилхолинестеразата може да бъде опасно.





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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Мускулни релаксанти, агенти с периферно действие. АТС код: M03AC09

#### 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 конкуриране 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 потрепвания 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.

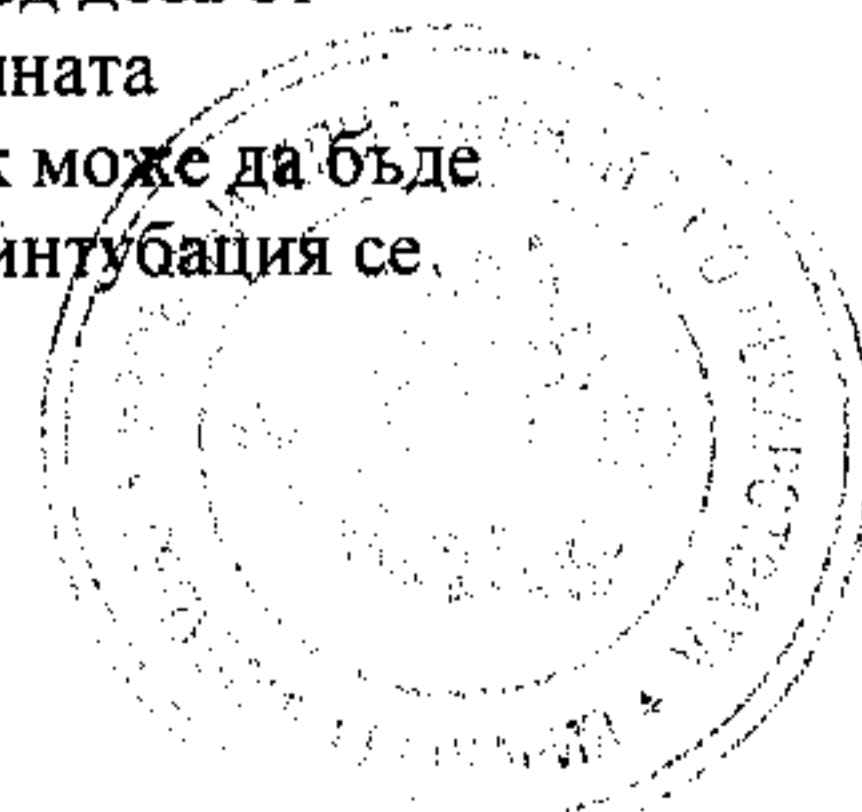
При прилагане на по-ниски дози – 0,3-0,45 mg/kg рокурониев бромид ( $1-1^{1/2}$  x ED90), началото на действие е забавено, а продължителността на действие – по-кратка. С по-високи дози от 2 mg/kg клиничната продължителност на действие е 110 минути.

#### Интубация по време на рутинна анестезия

За 60 секунди след интравенозно приложение на доза от 0,6 mg/kg рокурониев бромид (2 x 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 нервно-мускулният 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.

#### Специални популации

Средното време на начално действие при бебета и деца при интубационна доза от 0,6 mg/kg е малко по-късо, отколкото при възрастни. Продължителността на релаксация и времето за възстановяване клонят към по-кратки при деца в сравнение с бебета и възрастни.

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 или 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. Не се наблюдава ефект на акумулиране (прогресивно повишение на продължителността на действие) при повтаряемо прилагане на поддържащата доза в препоръчаните нива.

#### Спешно отделение

При продължителна инфузия в Спешно отделение, времето за възстановяване на "train of four ratio" ( $T_4/T_1$ ) до 0,7 зависи от степента на блока в края на инфузията. След продължителна инфузия над 20 часа времето за възстановяване от  $T_2$  до "train of four" ( $T_4/T_1$ ) и възстановяване на "train of four" ( $T_4/T_1$ ) 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 сърдечносъдова 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

Прилагането на антихолинестеразни инхибитори (неостигмин, пиридостигмин или едрофониум) при повторно появяване на  $T_2$  или при първите признаци на клинично възстановяване, антагонизира действието на Esmeron.

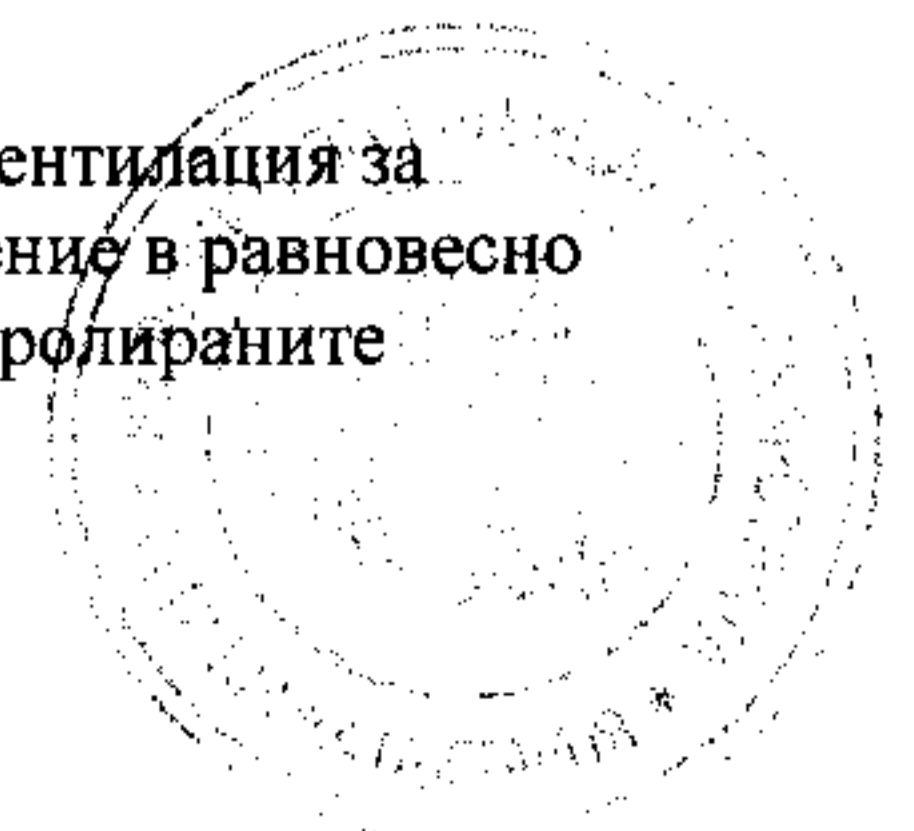
## **5.2 Фармакокинетични свойства**

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.

В контролираните 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.

При бебета (3 месеца до 1 год.) действителният обем на разпределение в равновесно състояние е увеличен в сравнение с възрастни и деца (1-8 год.). При по-големи деца (3-8 год.) се наблюдава склонност към по-висок клирънс и по-къс плазмен полуживот (приблизително 20 минути) в сравнение с възрастни, по-малки деца и бебета.

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 ( $\pm 3,3$ ) часа, обем на разпределение в равновесно състояние от 1,5 ( $\pm 0,8$ ) l/kg и плазмен клирънс от 2,1 ( $\pm 0,8$ ) 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 фекалиите след 9 дни. Приблизително 50% се откриват като изходно вещество.

### 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.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества:

Есмерон съдържа следните помощни вещества: натриев ацетат (за оптимизиране на рН), натриев хлорид, оцетна киселина (за оптимизиране на рН), вода за инжекции.

Не е добавян консервант.

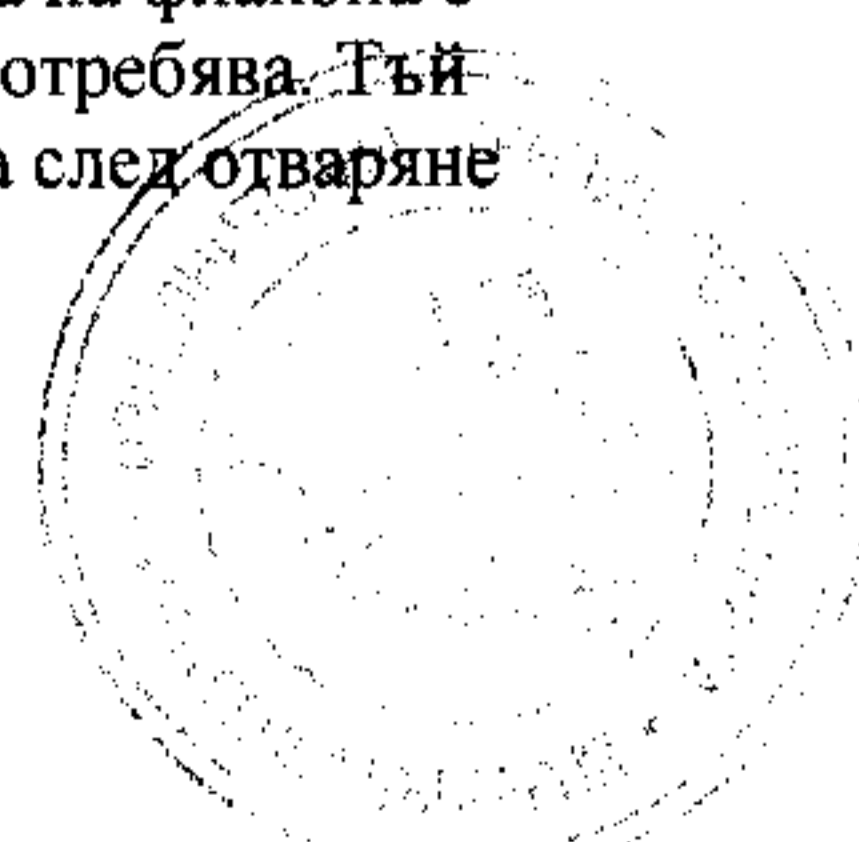
### 6.2 Несъвместимости

Установена е физична несъвместимост на Есмерон, когато се добавя към разтвори, съдържащи следните лекарствени препарати: амфотерицин, амоксицилин, азатиоприн, цефазолин, флуконазол, дексаметазон, диазепам, еноксимон, еритромицин, фамотидин, фуросемид, хидрокортизон натриев сукцинат, инсулин, метохекситал, метилпреднизолон, преднизолон натриев сукцинат, тиопентал, триметроприм и ванкомицин. Есмерон е несъвместим и с Интралипид.

Есмерон не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен с тези, споменати в точка 6.6. Ако Есмерон се прилага чрез същата инфузионна връзка, която се употребява за други лекарствени продукти, е важно инфузионната линия да се промива адекватно (напр. с 0,9% NaCl) между прилагането на Есмерон и на лекарствени продукти, които са доказали несъвместимост с Есмерон или за които съвместимостта с Есмерон не е доказана.

### 6.3 Срок на годност

Срокът на годност на Есмерон е 3 години, ако се съхранява съгласно изискванията (вж. Специални условия на съхранение). Датата, означена на картонената кутия, както и на етикета на флакона е датата на изтичане на срока на годност. До настъпването й Есмерон може да се употребява. Тъй като Есмерон не съдържа консервант, съдържимото трябва да се употреби веднага след отваряне на флакона.



След разреждане с инфузионни разтвори (вж. точка 6.6), е демонстрирана химична и физична стабилност при употреба за 72 часа при 30°C. От микробиологична гледна точка разрежденият продукт трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби веднага, условията и времето за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя/администратора и обикновено не трябва да са по дълги от 24 часа при t° от 2 до 8°C, освен ако разреждането се прави в контролирани и валидирани асептични условия.

#### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник при температура 2-8°C. Продуктът може да се съхранява извън хладилника при температура до 30°C за максимум 12 седмици. Продуктът не може да бъде върнат обратно, веднъж държан извън хладилника. Периодът на съхранение не трябва да превишава срока на годност.

#### 6.5 Данни за опаковката

Esmeron 25 mg = 2,5 ml

Опаковка от 10 флакона, всеки съдържащ 25 mg рокурониев бромид.

Esmeron 50 mg = 5 ml

Опаковка от 10 флакона, всеки съдържащ 50 mg рокурониев бромид.

Esmeron 100 mg = 10 ml

Опаковка от 10 флакона, всеки съдържащ 100 mg рокурониев бромид.

Esmeron 250 mg = 25 ml

Опаковка от 4 флакона, всеки съдържащ 250 mg рокурониев бромид.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.  
Гумената запушалка на флакона не съдържа латекс.

#### 6.6 Инструкции за употреба

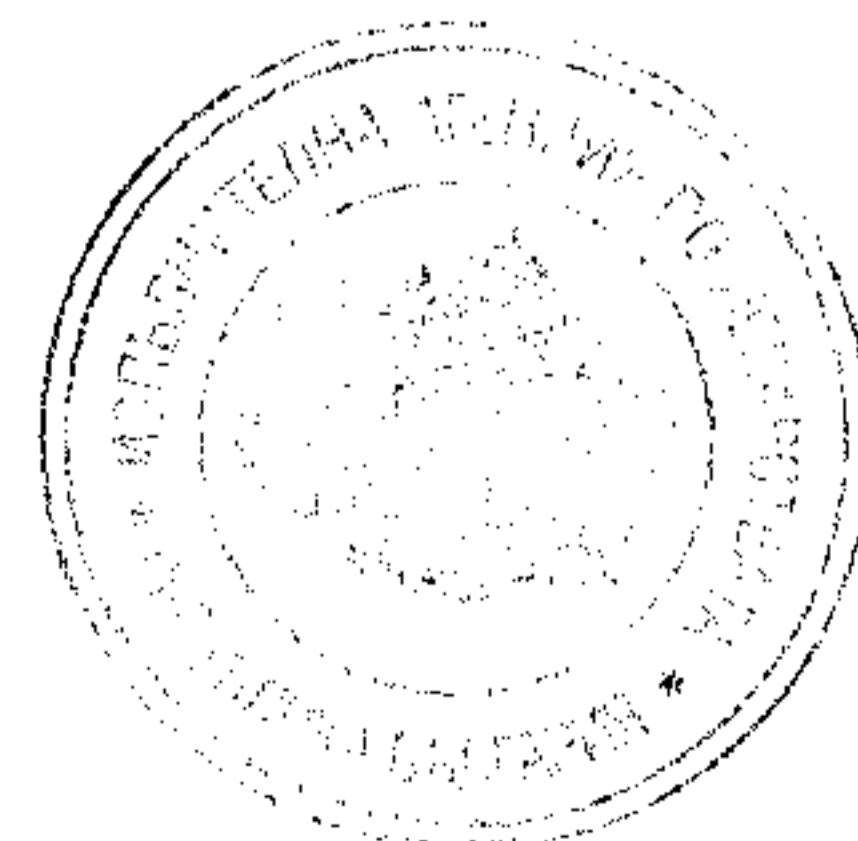
Направени са проучвания върху съвместимостта със следните инфузионни разтвори: При концентрации от 0,5 mg/ml и 2,0 mg/ml Esmeron е съвместим с: 0,9% NaCl, 5% декстроза, 5% декстроза във физиологичен разтвор, дестилирана вода, разтвор на Рингеров лактат и еритроцитна маса. Приложението трябва да започне веднага след смесването на разтворите и трябва да приключи до 24 часа. Неупотребеното количество да се изхвърли.

### 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Холандия

### 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 9700246





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

15.12.2003 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

03/2009

