

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Esmeron 10 mg/ml injekční/infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje rocuronii bromidum 10 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

sodík (1,64 mg sodíku v jednom ml přípravku)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok

pH: 3,8 - 4,2

Popis přípravku: čirý bezbarvý až slabě nažloutlý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Esmeron je indikován u dospělých a pediatrických pacientů (od donošených novorozenců až po dospívající [0 až < 18 let]) jako pomocný lék při celkové anestezii k usnadnění tracheální intubace v průběhu rutinní indukce a k relaxaci kosterního svalstva během operace. U dospělých se Esmeron také používá k usnadnění tracheální intubace v průběhu rychlé indukce a na jednotce intenzivní péče (JIP) k usnadnění intubace a umělé plicní ventilace.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Stejně jako u ostatních neuromuskulárních blokátorů musí přípravek Esmeron podávat, nebo na podání dohlížet, zkušený kliník mající zkušenosti s používáním těchto léčivých přípravků.

Dávky přípravku Esmeron je třeba upravit individuálně pro každého pacienta, stejně jako u ostatních neuromuskulárních blokátorů. Při stanovení dávky je třeba vzít v úvahu způsob anestezie, předpokládané trvání operace, metodu sedace, předpokládané trvání umělé plicní ventilace, možnou interakci s jinými léky, které jsou současně podávány, a stav pacienta.

Pro zhodnocení nervosvalové blokády a průběhu zotavování se doporučuje používat vhodnou metodu nervosvalového monitorování.

Inhalační anestetika potencují nervosvalovou blokádu vyvolanou přípravkem Esmeron. Nicméně toto zesílení účinku se stává klinicky významným až v průběhu anestezie, když těkavé látky dosáhnou tkáňových koncentrací potřebných pro tuto interakci. Dávkování přípravku Esmeron by se tedy mělo upravit tak, že budou podávány nižší udržovací dávky v delších intervalech, anebo že bude infuze

přípravku Esmeron v průběhu dlouhotrvajících výkonů (delších než 1 hodinu) podávána při inhalační anestezii nižší rychlostí (viz bod 4.5).

U dospělých pacientů mohou sloužit následující doporučená dávkování jako obecné směrnice pro tracheální intubaci a svalovou relaxaci při krátkodobých až dlouhodobých chirurgických zákrocích a pro použití na jednotce intenzivní péče.

## **Chirurgické zákroky**

### Tracheální intubace

Standardní dávka pro intubaci v průběhu rutinní anestezie je 0,6 mg/kg rokuronium-bromidu. Po této dávce jsou téměř všichni pacienti během 60 sekund uvedeni do stavu vhodného pro intubaci. Dávka 1,0 mg/kg rokuronium-bromidu se doporučuje pro snadnější navození stavu vhodného pro intubaci při rychlé indukci anestezie, po této dávce je většina pacientů uvedena do stavu vhodného pro intubaci do 60 sekund. Pokud se použije dávka 0,6 mg/kg rokuronium-bromidu při rychlé indukci anestezie, pak se doporučuje intubovat pacienta 90 sekund po podání rokuronium-bromidu.

Použití rokuronium-bromidu při rychlé indukci anestezie u pacientek podstupujících císařský řez najdete v bodě 4.6.

### Vyšší dávky

Pokud je u některých pacientů důvod pro individuální volbu vyšších dávek, při počáteční dávce rokuronium-bromidu až do 2 mg/kg podávané během chirurgického zákroku nebyly zaznamenány žádné nežádoucí kardiovaskulární účinky. Použití těchto vysokých dávek rokuronium-bromidu snižuje čas nástupu a zvyšuje dobu trvání účinku (viz bod 5.1).

### Udržovací dávkování

Doporučená udržovací dávka je 0,15 mg/kg rokuronium-bromidu; pokud se jedná o dlouhotrvající inhalační anestezii, měla by být dávka rokuronium-bromidu snížena na 0,075 - 0,1 mg/kg. Udržovací dávku je nejvhodnější podat tehdy, když úroveň záškubu odpovídá 25 % úrovně kontrolního záškubu, anebo když se po čtyřech následných stimulacích objeví dvě až tři reakce.

### Kontinuální infuze

Při podávání rokuronium-bromidu kontinuální infuzí se doporučuje podat sytící dávku 0,6 mg/kg rokuronium-bromidu, a jakmile začne neuromuskulární blokáda odeznívat, začít s podáváním infuze. Rychlost infuze má být upravena tak, aby došlo k udržení úrovně záškubu na 10 % úrovně kontrolního záškubu, anebo aby se na sérii čtyř stimulací udržel počet jedné až dvou reakcí. U dospělých pacientů se při intravenózní anestezii rychlost infuze, nutná k udržení nervosvalové blokády na takovéto úrovni, pohybuje v rozmezí 0,3 - 0,6 mg/kg/hod, a při inhalační anestezii se rychlost infuze pohybuje v rozmezí 0,3 - 0,4 mg/kg/hod. Doporučuje se kontinuální monitorování nervosvalového bloku, protože potřebná rychlost infuze se mění podle individuálního stavu pacienta a použité metody anestezie.

### Pediatričtí pacienti

U novorozenců (0 až ≤ 27 dní), kojenců (≥ 28 dní až ≤ 2 měsíce), batolat (≥ 3 až ≤ 23 měsíců), dětí (≥ 2 až ≤ 11 let) a dospívajících (≥ 12 až ≤ 17 let) se doporučuje podobná intubační dávka během rutinní anestezie a udržovací dávka jako u dospělých.

Nicméně, doba trvání účinku jedné intubační dávky bude delší u novorozenců a kojenců než u dětí (viz bod 5.1).

Při kontinuální infuzi v pediatrii je infuzní rychlost, s výjimkou u dětí (2 - 11 let), stejná jako u dospělých. U dětí ve věku 2 - 11 let může být nutná vyšší infuzní rychlost. Tudíž u dětí (2 - 11 let) se doporučuje stejná počáteční infuzní rychlost jako u dospělých a má být přizpůsobena tak, aby došlo

k udržení síly záškubu na 10 % úrovně kontrolního záškubu, nebo aby se na sérii čtyř stimulací udržel počet jednoho až dvou záškubů během procedury.

Zkušenosti s použitím rokuronium-bromidu pro rychlou indukci u pediatrických pacientů jsou omezené. Z těchto důvodů se rokuronium-bromid nedoporučuje pro usnadnění tracheální intubace během rychlé sekvenční indukce u pediatrických pacientů.

Geriatrickí pacienti a pacienti s onemocněním jater a/nebo žlučových cest a/nebo s poruchami ledvin  
U geriatrických pacientů a u pacientů s onemocněním jater a/nebo žlučových cest a/nebo s poruchami ledvin je při rutinní anestezii standardní intubační dávka 0,6 mg/kg rokuronium-bromidu. Pro rychlý úvod do anestezie by měla být použita dávka 0,6 mg/kg u těch pacientů, u nichž očekáváme prodlouženou dobu účinku. Bez ohledu na použitou techniku anestezie je u těchto pacientů doporučená udržovací dávka 0,075 - 0,1 mg/kg rokuronium-bromidu a doporučená rychlost infuze 0,3 - 0,4 mg/kg/hod (viz Kontinuální infuze). (Viz také bod 4.4.).

#### Pacienti s nadváhou a obézní pacienti

Při použití u pacientů s nadváhou a obezitou (definovaných jako osoby s tělesnou hmotností přesahující ideální hodnotu o 30 % a více) by měly být dávky sníženy vzhledem k ideální tělesné hmotnosti.

### **Používání na jednotce intenzivní péče**

#### Tracheální intubace

Pro tracheální intubaci se používají stejné dávky, jaké jsou popsány výše pro chirurgické zákroky.

#### Udržovací dávkování

Doporučuje se použít počáteční sytící dávku 0,6 mg/kg rokuronium-bromidu následovanou kontinuální infuzí aplikovanou, jakmile se úroveň záškubu vrátí na 10 % původní hodnoty, anebo když se objeví jeden až dva záškuby při sérii čtyř stimulací. Dávka by měla být vždy přizpůsobena účinku na individuálního pacienta. Doporučená počáteční rychlost infuze pro udržení neuromuskulární blokády na 80 - 90 % (1 - 2 záškuby při sérii čtyř stimulací) je u dospělých pacientů 0,3 - 0,6 mg/kg/hod v průběhu první hodiny podávání, rychlost je pak v následujících 6 - 12 hodinách třeba snížit podle individuální reakce pacienta. Poté zůstává individuální dávka relativně stálá.

Mezi jednotlivými pacienty byla při kontrolovaných klinických studiích zjištěna velká variabilita rychlostí infuze, která se pohybovala mezi 0,2 - 0,5 mg/kg/hod v závislosti na povaze a míře selhání orgánu(ů), současně podávaných lécích a individuální charakteristice pacienta. Pro zajištění optimální individuální kontroly pacienta se důrazně doporučuje monitorovat nervosvalový přenos. Podávání bylo sledováno po dobu až sedmi dnů.

#### Speciální populace

Esmeron se nedoporučuje k podpoře mechanické ventilace na jednotkách intenzivní péče u pediatrických a starších pacientů z důvodu nedostatku údajů o účinku a bezpečnosti.

#### Způsob podání

Esmeron se podává intravenózně buď jako bolus, anebo kontinuální infuzí (viz bod 6.6).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na rokuronium, bromidy nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Protože Esmeron způsobuje paralýzu dýchacího svalstva, je u pacientů léčených tímto přípravkem nutné provádět podporu dýchání až do obnovení spontánní respirace. Stejně jako u všech neuromuskulárních blokátorů je důležité připravit se na obtížnou intubaci, zvláště tehdy, když je přípravek použit jako součást rychlé indukce anestezie. V případě potíží s intubací, které vedou ke klinické potřebě neprodleného zrušení rocuroniem navozené nervosvalové blokády, by se mělo zvážit použití sugammadexu.

Jako u jiných neuromuskulárních blokátorů, byla u přípravku Esmeron hlášena reziduální kurarizace. Aby se předešlo komplikacím z reziduální kurarizace, doporučuje se extubovat pouze pacienta, který je dostatečně zbaven neuromuskulárního bloku. U starších pacientů (65 let nebo starší) může být zvýšené riziko reziduálního neuromuskulárního bloku. Po extubaci v postoperační fázi by se také měly vzít v úvahu ostatní faktory, které by mohly být příčinou reziduální kurarizace (jako jsou interakce mezi léčivými přípravky nebo stav pacienta). Mělo by se také zvážit použití opačně působícího agens (jako je sugammadex nebo inhibitory acetylcholinesterázy), jestliže není běžně používáno jako část standardní klinické praxe, obzvláště v těch případech, kde je vyšší pravděpodobnost výskytu reziduální kurarizace.

Po podání neuromuskulárních blokátorů může dojít k anafylaktické reakci. Vždy je třeba mít připravena opatření ke zvládnutí těchto reakcí. Zvláště v případě předchozích anafylaktických reakcí na podání neuromuskulárních blokátorů je třeba učinit speciální opatření, neboť byly popsány zkřížené alergické reakce na jejich podání.

Po dlouhodobém podávání neuromuskulárních blokátorů na jednotkách intenzivní péče je zpravidla pozorována protražovaná paralýza a/nebo slabost kosterního svalstva. V zájmu zabránění možnému prodloužení neuromuskulární blokády a/nebo předávkování se důrazně doporučuje monitorování neuromuskulárního přenosu po celou dobu používání neuromuskulárních blokátorů. Kromě toho by pacientům měla být poskytnuta odpovídající analgezie a sedace. Neuromuskulární blokátory mají být dále individuálně titrovány, aby bylo dosaženo u jednotlivých pacientů požadovaného účinku, a to pod dohledem zkušených lékařů obeznámených s jejich působením a s použitím příslušných technik neuromuskulárního monitorování.

Pravidelně byla hlášena myopatie po dlouhodobém podávání nedepolarizujících přípravků blokujících neuromuskulární přenos na JIP v kombinaci s léčbou kortikosteroidy. Proto pro pacienty, kteří dostávají současně přípravky blokující neuromuskulární přenos a kortikosteroidy, by doba užívání přípravků blokujících neuromuskulární přenos měla být co nejvíce omezena.

Jestliže bylo pro intubaci použito suxametonium, podání přípravku Esmeron by mělo být odloženo, dokud pacient není klinicky zbaven neuromuskulárního bloku vyvolaného suxametoniem.

Vzhledem k tomu, že je rocuronium-bromid vždy používán s jinými léky a kvůli riziku maligní hypertermie během anestezie i při absenci známých spouštěcích faktorů, si před zahájením anestezie mají lékaři být vědomi manifestace časných příznaků, potvrzením diagnózy a léčby maligní hypertermie. Studie na zvířatech ukázaly, že rocuronium-bromid není spouštěcím faktorem pro maligní hypertermii. Vzácné případy maligní hypertermie s přípravkem Esmeron byly pozorovány během postmarketingového sledování; nicméně příčinná souvislost nebyla prokázána.

##### Hypertenzní krize u pacientů s feochromocytomem

Postmarketingová data identifikovala případy hypertenzní krize časově spojené s podáním rocuronia pacientům s diagnostikovaným nebo latentním feochromocytomem. Proto u těchto pacientů má být rocuronium používáno s opatrností.

## **Následující stavy mohou ovlivnit farmakokinetiku a/nebo farmakodynamiku přípravku Esmeron:**

### Onemocnění jater a/nebo žlučových cest a selhání ledvin

Protože rokuronium je vylučováno močí a žlučí, je třeba jej používat opatrně u pacientů s klinicky závažnými onemocněními jater a/nebo žlučníku a/nebo selháním ledvin. U těchto pacientů bylo pozorováno prodloužení účinku při dávkách 0,6 mg/kg rokuronium-bromidu.

### Prodloužená doba cirkulace

Stavy spojené s prodlouženou dobou oběhu jako např. kardiovaskulární onemocnění, vysoký věk a edémy vedoucí ke zvýšení distribučního objemu mohou přispívat ke zpomalení nástupu účinku. Doba trvání může být rovněž prodloužena kvůli snížení plazmatické clearance.

### Neuromuskulární choroby

Stejně jako jiná periferní myorelaxancia, má být i Esmeron používán s velkou opatrností u pacientů trpících nervosvalovým onemocněním nebo u pacientů po prodělané poliomyelitidě, protože v těchto případech může být reakce na periferní myorelaxancia podstatně změněna. Rozsah a charakter této změny se může značně různit. U pacientů s myastenii gravis nebo myastenickým (Eaton-Lambertovým) syndromem mohou mít malé dávky přípravku Esmeron výrazné účinky a Esmeron by měl být titrován podle odpovědi.

### Hypotermie

Při chirurgických zákrocích prováděných v hypotermii je periferně relaxační účinek přípravku Esmeron zvýšený a jeho trvání je prodlouženo.

### Obezita

Stejně jako ostatní periferní myorelaxancia, může i Esmeron vykazovat prodlouženou dobu účinku a prodlouženou dobu spontánního obnovení funkcí u obézních pacientů, pokud je velikost podávané dávky vypočítána podle skutečné tělesné hmotnosti.

### Popáleniny

Je známo, že u pacientů s popáleninami se vytváří rezistence na nedepolarizující periferní myorelaxancia. Proto se doporučuje titrovat dávku v závislosti na odpovědi.

### Stavy, které mohou zesílit účinek přípravku Esmeron

Hypokalémie (např. po těžkém zvracení, průjmu anebo diuretické léčbě), hypermagnezémie, hypokalcémie (po masivních transfuzích), hypoproteinémie, dehydratace, acidóza, hyperkapnie, kachexie.

Tam, kde je to možné, je proto třeba korigovat závažné poruchy rovnováhy elektrolytů, změněné pH krve a dehydrataci.

### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom mililitru, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Jeden ml přípravku Esmeron obsahuje 1,64 mg sodíku.

Bude-li podána vyšší dávka, je třeba vzít v úvahu celkový obsah sodíku.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

U následujících léků bylo prokázáno ovlivnění intenzity a/nebo doby trvání účinku nedepolarizujících neuromuskulárních blokátorů:

## Účinky jiných léků na Esmeron

### Zesílení účinku

- Halogenová prchavá anestetika zesilují neuromuskulární blok přípravku Esmeron. Účinek nastupuje pouze při udržovacím dávkování (viz bod 4.2). Zrušení bloku inhibitory acetylcholinesterázy může být také inhibováno.
- Po intubaci se suxametoniem (viz bod 4.4).
- Dlouhodobé současné podávání kortikosteroidů s přípravkem Esmeron na JIP může vést k prodloužení neuromuskulární blokády nebo k myopatii (viz body 4.4 a 4.8).

### Jiné léky

- Antibiotika: aminoglykosidy, linkosamidy a polypeptidová antibiotika, acylamino-penicilinová antibiotika.
- Diuretika, chinidin a jeho isomer chinin, soli magnézia, blokátory kalciových kanálů, soli lithia, lokální anestetika (i.v. lidokain, epidurální bupivakain) a akutní podávání fenytoinu nebo betablokátorů.

Rekurarizace byla hlášena v pooperačním podávání: aminoglykosidů, linkosamidů, polypeptidových a acylamino-penicilinových antibiotik, chinidinu, chininu a hořčnatých solí (viz bod 4.4).

### Zeslabení účinku

- Předchozí dlouhodobé podávání fenytoinu nebo karbamazepinu.
- Inhibitory proteázy (gabexat, ulinastatin).

### Variabilní účinky

- Podávání jiných nedepolarizujících neuromuskulárních blokátorů v kombinaci s přípravkem Esmeron může způsobit oslabení nebo zesílení neuromuskulárního bloku v závislosti na pořadí podání a na použitém neuromuskulárním blokátoru.
- Suxametonium podané po přípravku Esmeron může způsobit zvýšení nebo oslabení neuromuskulárně blokujícího účinku přípravku Esmeron.

## Účinek přípravku Esmeron na jiné léčivé přípravky

Esmeron v kombinaci s lidokainem může způsobit rychlejší nástup účinku lidokainu.

### Pediatrickí pacienti

Nebyly provedeny žádné formální studie interakce. Výše uvedené interakce, které se týkají dospělých, a příslušná zvláštní upozornění a opatření pro použití (viz bod 4.4) by se měly brát v úvahu i u pediatrických pacientů.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Pro rokuronium-bromid nejsou dostupné klinické údaje pro užívání během těhotenství. Studie na zvířatech neprokázaly přímý nebo nepřímý škodlivý vliv na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porodní nebo postnatální vývoj. Při předepsání přípravku Esmeron těhotným ženám je nutná zvýšená opatrnost.

### Císařský řez

U pacientek podstupujících císařský řez může být Esmeron použit pro rychlou indukci anestezie za předpokladu, že nejsou očekávány žádné problémy s intubací, že je podána dostatečná dávka anestetika, nebo po intubaci usnadněné suxametoniem. U žen rodících císařským řezem byla

bezpečnost přípravku Esmeron prokázána při podávání 0,6 mg/kg. Esmeron neovlivňuje Apgar skóre, svalový tonus plodu, ani kardiorespirační adaptaci. Odběry pupečnickové krve ukazují, že dochází pouze k omezenému placentárnímu transferu rocuronium-bromidu, který však nevede k pozorovatelným klinicky nežádoucím účinkům u novorozence.

Upozornění 1: Podání dávky 1,0 mg/kg se ověřovalo v případech rychlé indukce anestezie, ne však u pacientek podstupujících císařský řez. Proto se doporučuje pro tuto skupinu pacientek pouze dávka 0,6 mg/kg.

Upozornění 2: Zrušení neuromuskulární blokády navozené periferními myorelaxancii může být inhibováno anebo nedostatečné u pacientek, které dostávaly soli magnézia v důsledku těhotenské gestózy, neboť soli magnézia posilují nervosvalovou blokádu. U těchto pacientek by proto dávkování přípravku Esmeron mělo být sníženo a titrováno podle ovlivnění záškubů.

### Kojení

Není známo, zda je přípravek Esmeron vylučován do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly nesignifikantní hladiny přípravku Esmeron v mateřském mléce. Esmeron by proto měl být podáván kojícím ženám pouze tehdy, jestliže ošetřující lékař rozhodne, že prospěch převažuje nad možným rizikem. Po podání jednorázové dávky se doporučuje zdržet se dalšího kojení po dobu pěti eliminačních poločasů rocuronia, tj. přibližně 6 hodin.

### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Protože je přípravek Esmeron užíván jako pomocný lék při celkové anestezii, ambulantních pacientů se týkají běžná bezpečnostní opatření po celkové anestezii.

### 4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji se objevující nežádoucí účinky zahrnují bolest/reakci v místě vpichu, změny ve vitálních funkcích a prodloužený neuromuskulární blok. Nejčastěji hlášené závažné nežádoucí účinky během postmarketingového sledování jsou anafylaktické a anafylaktoidní reakce a s tím spojené příznaky. Viz také vysvětlení v tabulce níže.

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Preferované termíny <sup>1</sup>		
	Méně časté/vzácné <sup>2</sup> (< 1/100, > 1/10 000)	Velmi vzácné (< 1/10 000)	Není známo
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita Anafylaktická reakce Anafylaktoidní reakce Anafylaktický šok Anafylaktoidní šok	
Poruchy nervového systému		Chabá paralýza	
Poruchy oka			Mydriáza <sup>2,3</sup> Fixované zornice <sup>2,3</sup>
Srdeční poruchy	Tachykardie		Kounisův syndrom
Cévní poruchy	Hypotenze	Oběhový kolaps a šok Zrudnutí	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Bronchospasmus	

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Preferované termíny <sup>1</sup>		
	Méně časté/vzácné <sup>2</sup> (< 1/100, > 1/10 000)	Velmi vzácné (< 1/10 000)	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Angioneurotický edém Kopřivka Vyrážka Erytematózní vyrážka	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Svalová slabost <sup>4</sup> Steroidní myopatie <sup>4</sup>	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Léková neúčinnost Snížený účinek/terapeutická odpověď Zvýšený účinek/terapeutická odpověď Bolest v místě vpichu injekce Reakce v místě vpichu injekce	Otok tváře	
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Prodloužený neuromuskulární blok Opožděné obnovení přenosu po anestezii	Komplikace zajištění dýchacích cest při anestezii	

MedDRA verze 8.1

<sup>1</sup> Frekvence je odvozena z hlášení po uvedení na trh a údajů z běžné literatury.

<sup>2</sup> Údaje ze sledování po uvedení na trh nemohou poskytnout zcela přesné údaje o výskytu. Z těchto důvodů udávaná četnost byla rozdělena raději do 3 kategorií než do 5.

<sup>3</sup> V kontextu potenciálního zvýšení propustnosti nebo ohrožení integrity hematoencefalické bariéry (BBB).

<sup>4</sup> po dlouhodobém podávání na JIP

### Anafylaxe

Po podání periferních myorelaxancií, včetně přípravku Esmeron, byly popsány těžké anafylaktické reakce, i když jen velmi vzácně. Anafylaktické/anafylaktoidní reakce jsou: bronchospasmus, kardiovaskulární změny (např. hypotenze, tachykardie, oběhový kolaps - šok) a změny na kůži (např. angioedém, kopřivka). Tyto reakce byly v některých případech fatální. Vzhledem k možné závažnosti těchto reakcí je třeba s jejich vznikem vždy počítat a provést nezbytná opatření.

Vzhledem k tomu, že je známo, že periferní myorelaxancia jsou schopna navodit uvolňování histaminu jak lokálně, v místě vpichu injekce, tak i systémově, je nutné brát v případě podávání těchto léčivých přípravků ohled na možné objevení se svědění a erytematózní reakce v místě vpichu a/nebo generalizované histaminoidní (anafylaktoidní) reakce (viz také Anafylaktické reakce výše).

V klinických studiích byl po rychlém podání jednorázové dávky 0,3 - 0,9 mg/kg rokuronium-bromidu pozorován jen slabý vzestup střední plazmatické hladiny histaminu.

V postmarketingových zprávách byla pozorována hypersenzitivita jak u rokuronia, tak u komplexu rokuronium-sugammadex.

### Prodloužení neuromuskulárního bloku

Nejčastější nežádoucí účinky nedepolarizujících blokujících přípravků jako třídy sestávají z prodloužení farmakologického působení léčivých přípravků na delší časový interval, než je potřeba. Tyto mohou kolísat od ochablosti kosterního svalstva k prohloubené a prodloužené paralýze kosterního svalstva, ústící v respirační insuficienci nebo apnoe.

### Myopatie

Myopatie byla hlášena po použití různých neuromuskulárně blokujících přípravků na JIP v kombinaci s kortikosteroidy (viz bod 4.4).

### Lokální reakce v místě vpichu injekce

Při rychlém navození anestezie byla hlášena bolest při injekci, zvláště pokud pacient ještě zcela neztratil vědomí a zejména při použití propofolu jako úvodní medikace. V klinických studiích byla bolest při injekci zaznamenána u 16 % pacientů, kteří podstoupili rychlé navození anestezie s použitím propofolu a u méně než 0,5 % pacientů, kteří podstoupili rychlé navození anestezie s použitím fentanyl a thiopentalu.

### Pediatrickí pacienti

Meta-analýza 11 klinických studií u pediatrických pacientů (n = 704) s rokuronium-bromidem (až do 1 mg/kg) prokázala výskyt tachykardie jako nežádoucího účinku s frekvencí 1,4 %.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

V případě předávkování a prodloužené nervosvalové blokády je třeba u pacienta pokračovat s podporou plicní ventilace a se sedací. V této situaci jsou dvě možnosti pro zrušení nervosvalové blokády: (1) U dospělých lze pro zrušení intenzivní (výrazné) a hluboké blokády použít sugammadex. Dávka sugammadexu, kterou je třeba podat, závisí na stupni nervosvalové blokády. (2) Inhibitor acetylcholinesterázy (např. neostigmin, edrofonium, pyridostigmin) nebo sugammadex lze použít, jakmile začne blokáda spontánně odeznívat, a měl by se aplikovat v odpovídajících dávkách. Pokud podání inhibitoru acetylcholinesterázy nezruší neuromuskulární působení přípravku Esmeron, je třeba pokračovat s ventilací, dokud nedojde k obnově spontánního dýchání. Opakované podávání inhibitoru acetylcholinesterázy může být nebezpečné.

Ve studiích na zvířatech se závažné snížení kardiovaskulární funkce vedoucí nakonec až k srdečnímu selhání objevilo až po podání celkové dávky  $750 \times ED_{90}$  (135 mg/kg rokuronium-bromidu).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

#### Farmakoterapeutická skupina

Myorelaxancia, periferně působící myorelaxancia.

ATC kód: M03AC09

### Mechanismus účinku

Esmeron (rocuronium-bromid) je nedepolarizující nervosvalový blokátor s rychlým nástupem účinku a středně dlouhou dobou působení, který má všechny charakteristické farmakologické vlastnosti tohoto typu léků (kurariformní). Mechanismus účinku spočívá v kompetici na nikotinových cholinových receptorech koncové ploténky motorického nervu. Tento účinek je antagonizován inhibitory acetylcholinesterázy, jako je neostigmin, edrofonium a pyridostigmin.

### Farmakodynamické účinky

ED<sub>90</sub> (dávka potřebná k vyvolání 90% snížení svalového záškubu palce po stimulaci ulnárního nervu) je při intravenózní anestezii přibližně 0,3 mg/kg rocuronium-bromidu.

ED<sub>95</sub> u kojenců je nižší než u dospělých a dětí (0,25, resp. 0,35 a 0,40 mg/kg).

Doba klinického trvání účinku (doba do spontánního zotavení k 25 % úrovně kontrolních záškubů) s 0,6 mg/kg rocuronium-bromidu je 30 - 40 minut. Celková doba trvání (doba do spontánního zotavení k 90 % úrovně kontrolních svalových záškubů) je 50 minut. Střední doba spontánního obnovení svalového záškubu z 25 % na 75 % (index obnovy) po jednorázové dávce 0,6 mg/kg rocuronium-bromidu je 14 minut. Při podání nižších dávek 0,3 - 0,45 mg/kg rocuronium-bromidu (1 - 1,5 × ED<sub>90</sub>) je nástup účinku pomalejší a jeho trvání kratší. S vyššími dávkami 2 mg/kg je klinické trvání účinku 110 minut.

### Intubace během rutinní anestezie

Po intravenózním podání 0,6 mg/kg rocuronium-bromidu (2 x ED<sub>90</sub> při intravenózní anestezii) se dosáhne téměř u všech pacientů po 60 sekundách dostatečných podmínek pro intubaci, u 80 % z nich jsou intubační podmínky považovány za vynikající. Obecně se svalová paralýza dostačující pro kterýkoliv typ procedury dostaví do 2 minut. Po podání 0,45 mg/kg rocuronium-bromidu jsou podmínky pro intubaci přijatelné po 90 sekundách.

### Rychlá sekvenční indukce

Během rychlé sekvenční indukce při anestezii za použití propofolu nebo fentanyl/thiopentalu, se dostačující intubační podmínky objeví za 60 sekund u 93 % pacientů a u 96 % pacientů po dávce 1,0 mg/kg rocuronium-bromidu. Z toho jsou podmínky u 70 % pacientů hodnoceny jako vynikající. Klinické trvání účinku se při této dávce blíží jedné hodině a poté je možné neuromuskulární blokádu bezpečně zrušit. Při rychlém navození anestezie po podání 0,6 mg/kg rocuronium-bromidu je stavu vhodného pro intubaci dosaženo za 60 sekund u 81 % pacientů a u 75 % pacientů během rychlé sekvenční indukce s propofolem nebo fentanyl/thiopentalem.

### Pediatrickí pacienti

Střední doba nástupu účinku u kojenců, batolat a dětí při intubační dávce 0,6 mg/kg je nepatrně kratší než u dospělých. Porovnání mezi pediatrickými věkovými skupinami prokázalo, že střední doba nástupu účinku u novorozenců a dospívajících (1,0 min) je nepatrně delší než u kojenců, batolat a dětí (0,4, respektive 0,6 a 0,8 min). Trvání relaxace a doba do odeznění blokády je kratší u dětí ve srovnání s kojenci a dospělými. Porovnání mezi pediatrickými věkovými skupinami prokázalo, že průměrná doba do obnovení T<sub>3</sub> byla u novorozenců a kojenců (56,7, respektive 60,7 min) oproti batolatům, dětem a dospívajícím prodloužena (45,4, respektive 37,6 a 42,9 min).

**Průměrná (SD) doba nástupu účinku a klinického trvání, která následovala po podání počáteční intubační dávky\* 0,6 mg/kg během (udržovací) anestezie se sevofluranem/oxidem dusným a isofluranem/oxidem dusným u PP skupiny (pediatrickí pacienti)**

	Doba do maximální blokády ** (min)	Doba do objevení T3 ** (min)
Novorozenci (0 – 27 dní) n = 10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n = 9
Kojenci (28 dní – 2 měsíce) n = 11	0,44 (0,19) n = 10	60,71 (16,52)
Batolata (3 - 23 měsíců) n = 28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n = 27
Děti (2 – 11 let) n = 34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
Dospívající (12 – 17 let) n = 31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n = 30

\* Dávka rokuronium-bromidu během 5 sekund.

\*\* Počítáno od ukončení podávání intubační dávky rokuronium-bromidu.

Geriatrickí pacienti a pacienti s onemocněním jater a/nebo žlučových cest a/nebo selháním ledvin

Doba účinku udržovacích dávek 0,15 mg/kg rokuronium-bromidu může být poněkud delší při použití enfluranové a isofluranové anestezie u geriatrických pacientů a u pacientů s onemocněním jater a/nebo ledvin (přibližně 20 minut), než při intravenózní anestezii u pacientů bez poškození funkce vylučovacích orgánů (přibližně 13 minut) (viz bod 4.2). Při opakovaném podávání udržovacích dávek v doporučené výši nebyla pozorována kumulace účinku (progresivní prodloužení trvání účinku).

Jednotka intenzivní péče

Po kontinuální infuzi na jednotce intenzivní péče je doba obnovení TOF-ratio na hodnotu 0,7 závislá na hloubce blokády při ukončení infuze. Po kontinuální infuzi trvající 20 hodin anebo více je střední doba trvání (rozpětí) mezi návratem T<sub>2</sub> po sérii čtyř stimulací a obnovením TOF-ratio na hodnotu 0,7 u pacientů bez mnohočetného selhání orgánů přibližně 1,5 (1 - 5) hodiny, a u pacientů s mnohočetným orgánovým selháním 4 (1 - 25) hodiny.

Kardiovaskulární chirurgie

U pacientů podstupujících chirurgický zákrok na kardiovaskulárním aparátu jsou během nástupu maximální blokády po podání 0,6 - 0,9 mg/kg přípravku Esmeron nejčastějšími kardiovaskulárními změnami lehké a klinicky nevýznamné zrychlení srdeční akce až o 9 % a vzestup středního arteriálního tlaku až o 16 % oproti kontrolním hodnotám.

Zrušení svalové relaxace

Účinek rokuronia lze antagonistou sugammadexem nebo inhibitory acetylcholinesterázy (neostigmin, pyridostigmin nebo edrofonium). Sugammadex je možné podat k běžnému zrušení (při 1 - 2 svalových záškubech do obnovení T<sub>2</sub>) nebo okamžitému zrušení (3 minuty po podání rokuronium-bromidu). Inhibitory acetylcholinesterázy lze aplikovat při obnovení T<sub>2</sub> nebo při prvních známkách klinického obnovení.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenózním podání jednorázové dávky rokuronium-bromidu je průběh koncentrace v plazmě ve třech exponenciálních fázích. U normálních dospělých je střední (95 % CI) poločas eliminace 73 (66 - 80) minut, (zdánlivý) distribuční objem v rovnovážném stavu je 203 (193 - 214) ml/kg, a plazmatická clearance dosahuje 3,7 (3,5 - 3,9) ml/kg/min.

Rokuronium se vylučuje do moči a žluči. Vylučování močí dosahuje během 12 - 24 hodin 40 %. Po injekci radioaktivně označené dávky rokuronium-bromidu se radioaktivně označená látka během 9 dní vylučuje do moči průměrně ze 47 % a do stolice ze 43 %. Přibližně 50 % zůstává ve formě původní sloučeniny.

#### Pediatrickí pacienti

U pediatrických pacientů (n = 146) ve věkovém rozmezí 0 až 17 let byla farmakokinetika rokuronium-bromidu hodnocena pomocí populační analýzy souborů farmakokinetických dat sloučených ze dvou klinických studií anestezie sevofluranem (indukční) a isofluranem/oxidem dusným (udržovací). U všech farmakokinetických parametrů se zjistilo, že jsou lineárně úměrné tělesné hmotnosti, což dokládá obdobná clearance (l/hod/kg). Distribuční objem (l/kg) a eliminační poločas (hod) se s věkem (roky) snižovaly. Farmakokinetické parametry typických pediatrických pacientů v každé věkové skupině jsou shrnuty níže:

#### **Odhadované FK parametry (průměr [SD]) rokuronium-bromidu u typických pediatrických pacientů během anestezie se sevofluranem a oxidem dusným (uvodní) a isofluranem/oxidem dusným (udržovací)**

FK parametry	Věkové rozpětí pacientů				
	Donošení novorozenci (0 - 27 dní)	Kojenci (28 dní až 2 měsíce)	Batolata (3 - 23 měsíců)	Děti (2 - 11 let)	Dospívající (12 - 17 let)
Cl (l/kg/hod)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Distribuční objem (l/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
t <sub>1/2β</sub> (hod)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

#### Geriatrickí pacienti a pacienti s onemocněním jater a/nebo žlučových cest a/nebo se selháním ledvin

V kontrolovaných klinických studiích byla plazmatická clearance u geriatrických pacientů a u pacientů s renální dysfunkcí snížena, ve většině klinických studií však toto snížení nedosahovalo hladiny statistické významnosti. U pacientů s onemocněním jater byl průměrný eliminační poločas delší o 30 minut a průměrná plazmatická clearance se snížila o 1 ml/kg/min. (Viz bod 4.2.).

#### Jednotka intenzivní péče

Pokud se rokuronium-bromid podává kontinuální infuzí pro usnadnění umělé plicní ventilace po 20 hodin a déle, je střední poločas eliminace a střední (zdánlivý) distribuční objem v rovnovážném stavu zvýšen. V kontrolovaných studiích se projevila značná interindividuální variabilita související s povahou a mírou (mnohočetného) orgánového selhání a s individuálními vlastnostmi pacientů. U pacientů s mnohočetným selháním orgánů byl zjištěn střední (± SD) poločas eliminace 21,5 (± 3,3) hodiny, (zdánlivý) distribuční objem v rovnovážném stavu 1,5 (± 0,8) l/kg a clearance plazmy 2,1 (± 0,8) ml/kg/min.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

Neexistuje vhodný zvířecí model, který by napodobil obvykle nesmírně složitý klinický stav pacienta na JIP. Proto jsou údaje o bezpečnosti přípravku Esmeron, pokud je používán pro usnadnění umělé plicní ventilace na jednotce intenzivní péče, založeny převážně na výsledcích klinických studií.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Přípravek Esmeron obsahuje následující pomocné látky:

- octan sodný (k úpravě pH)
- chlorid sodný
- kyselina octová 98% (k úpravě pH)
- voda na injekci.

Neobsahuje žádné konzervační přísady.

### **6.2 Inkompatibility**

Fyzikální inkompatibilita byla zjištěna, pokud byl Esmeron přidán do roztoků obsahujících následující léky: amfotericin, amoxicilin, azathioprin, cefazolin, kloxacilin, dexametazon, diazepam, enoximon, erytromycin, famotidin, furosemid, hydrokortison-natrium-sukcinát, inzulín, methohexital, metylprednizolon, sodná sůl prednisolonsukcinátu, thiopental, trimetoprim a vankomycin. Esmeron je rovněž inkompatibilní s Intralipidem.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Pokud je přípravek Esmeron podáván infuzní soupravou, která je používána i pro podání jiných přípravků, pak je důležité, aby byla souprava dostatečně propláchnuta (např. 0,9% roztokem NaCl) mezi aplikací přípravku Esmeron a jiných přípravků, u nichž byla prokázána inkompatibilita s přípravkem Esmeron nebo u nichž kompatibilita s přípravkem Esmeron nebyla stanovena.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Doba použitelnosti přípravku Esmeron je 3 roky, pokud je uchováván za předepsaných podmínek (viz Zvláštní opatření pro uchovávání). Datum uvedené na krabici a na štítku injekční lahvičky je datum použitelnosti přípravku, které uvádí, do kdy může být přípravek Esmeron použit. Protože přípravek Esmeron neobsahuje žádné konzervační látky, roztok se má spotřebovat okamžitě po otevření injekční lahvičky.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 72 hodin při teplotě do 30 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Přípravek může být uchováván mimo chladničku při teplotě do 30 °C maximálně po dobu 3 měsíců.

Přípravek může být umístěn do chladničky i mimo chladničku kdykoli během 36 měsíců doby

použitelnosti, ale celková doba uchovávání mimo chladničku nesmí přesáhnout 3 měsíce. Doba uchovávání nesmí překročit vyznačenou dobu použitelnosti.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

- a) ampule z čirého skla, štítek, tvarovaná plastová fólie
- b) injekční lahvička z čirého skla (penicilinka), pryžová zátka, Al-pertl, plastový kryt, štítek, tvarovaná plastová fólie, krabička.

Velikost balení:

- 4 x 25 ml (injekční lahvičky, z nichž každá obsahuje 250 mg rokuronium-bromidu),
- 10 x 10 ml (ampule nebo injekční lahvičky, z nichž každá obsahuje 100 mg rokuronium-bromidu),
- 10 x 5 ml (ampule nebo injekční lahvičky, z nichž každá obsahuje 50 mg rokuronium-bromidu).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Pryžová zátka injekční lahvičky neobsahuje latex.

Při korespondenci, prosíme, uvádějte číslo šarže.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Studie kompatibility byly provedeny s níže uvedenými infuzními roztoky. V nominálních koncentracích 0,5 mg/ml a 2,0 mg/ml přípravku Esmeron byla prokázána kompatibilita s: 0,9% roztokem chloridu sodného (fyziologickým roztokem), 5% roztokem glukózy, 5% roztokem glukózy ve fyziologickém roztoku, sterilní vodou na injekci, Ringer laktátem a přípravkem Haemaccel. Podávání má být zahájeno ihned po smíchání a musí být ukončeno do 24 hodin. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

63/773/99-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 17.11.1999

Datum posledního prodloužení registrace: 3.2.2010

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

26. 2. 2026