

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esmeron 10 mg/ml soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare mililitru soluție injectabilă conține bromură de rocuroniu 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă de culoare slab gălbui/maroniu.

pH: 3,8-4,2

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Esmeron este indicat la adulți și copii și adolescenți (de la nou-născuți la termen la adolescenți [de la 0 la <18 ani]) ca adjuvant în anestezia generală, pentru a facilita intubația traheală, în timpul inducției de rutină și a fazei de inducție și pentru a asigura relaxarea musculaturii scheletice în timpul intervențiilor chirurgicale. La adulți Esmeron este, de asemenea, indicat pentru a facilita intubația traheală în timpul fazei de inducție rapidă și ca adjuvant în terapia intensivă (ATI), pentru a facilita intubația traheală și ventilația mecanică.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Similar altor medicamente blocante neuromusculare, Esmeron trebuie administrat doar de sau sub supravegherea unor medici specialiști cu experiență, care sunt familiarizați cu acțiunea și utilizarea acestor medicamente.

Similar altor medicamente blocante neuromusculare, dozele de Esmeron trebuie individualizate, pentru fiecare pacient în parte. Pentru determinarea dozei trebuie să se țină cont de: metoda de anestezie și durata prevăzută pentru intervenția chirurgicală, metoda de sedare și durata prevăzută pentru ventilația mecanică, interacțiunile posibile cu alte medicamente administrate concomitent, precum și de starea pacientului.

Este recomandată utilizarea unei tehnici adecvate de monitorizare neuromusculară pentru a evalua gradul de bloc neuromuscular și dispariția efectului relaxant.

Anestezicele inhalatorii potențează efectele blocante neuromusculare ale Esmeron. Această potențare devine semnificativă clinic în cursul anesteziei, atunci când anestezicele volatile ating concentrația tisulară necesară pentru această interacțiune. Ca urmare, este necesară ajustarea dozelor de Esmeron, prin administrarea unor doze de întreținere mai mici, la intervale de timp mai mari sau diminuând viteza de perfuzare a Esmeron în timpul intervențiilor chirurgicale prelungite (cu durata de peste o oră) în cadrul cărora se utilizează anestezie inhalatorie (vezi pct. 4.5).

### **Riscul erorilor de medicație:**

Administrarea accidentală a medicamentelor blocante neuromusculare poate avea ca rezultat evenimente adverse grave, inclusiv rezultate letale. Păstrați flaconul de Esmeron cu dopul și capsă intacte, astfel încât să se reducă la minim posibilitatea selectării medicamentului greșit (vezi pct. 4.4).

La pacienții adulți, în intervențiile chirurgicale de scurtă durată până la intervențiile de lungă durată și pentru utilizarea în terapia intensivă pot fi utilizate următoarele recomandări de doze ca ghiduri terapeutice pentru intubație traheală și relaxare musculară.

### **Proceduri chirurgicale**

#### Intubație traheală

Doza standard pentru intubație în timpul unei anestezii de rutină este de 0,6 mg bromură de rocuroniu/kg, după administrarea căreia, în majoritatea cazurilor, condițiile corespunzătoare de intubație sunt asigurate în aproximativ 60 de secunde. Pentru facilitarea intubației traheale în cadrul fazei de inducție rapidă a anesteziei se recomandă administrarea unei doze de 1 mg bromură de rocuroniu/kg, care va asigura, în majoritatea cazurilor, condiții corespunzătoare de intubație în maximum 60 de secunde. Dacă în cadrul fazei de inducție rapidă a anesteziei se va administra o doză de 0,6 mg bromură de rocuroniu/kg, se recomandă efectuarea intubării la 90 secunde după administrare.

În ceea ce privește utilizarea bromurii de rocuroniu în timpul fazei de inducție rapidă a anesteziei pentru operația cezariană, informațiile sunt prezentate la pct. 4.6.

#### Doze mari

Dacă există motive pentru alegerea de doze mai mari la anumiți pacienți, utilizarea de doze inițiale de până la 2 mg bromură de rocuroniu/kg administrate în timpul intervențiilor chirurgicale nu a fost asociată cu reacții adverse cardiovasculare. Utilizarea acestor doze mari de bromură de rocuroniu a scăzut timpul de instalare și a crescut durata de acțiune (vezi pct. 5.1).

#### Doze de întreținere

Doza de întreținere recomandată este de 0,15 mg bromură de rocuroniu/kg; în cazul anesteziei inhalatorii prelungite este recomandat să se reducă doza de bromură de rocuroniu la 0,075-0,1 mg/kg. Este de preferat ca aceste doze de întreținere să se administreze atunci când amplitudinea răspunsului muscular la stimularea unică a revenit la 25% din cea a stimulării unice de control sau când sunt prezente 2-3 răspunsuri la un grup de patru stimulări.

#### Perfuzia continuă

Dacă bromura de rocuroniu este administrată în perfuzie continuă, se recomandă administrarea unei doze de încărcare de 0,6 mg bromură de rocuroniu/kg, iar când blocul neuromuscular începe să diminueze, să se inițieze administrarea în perfuzie. Viteza de perfuzare trebuie ajustată astfel încât să se mențină o amplitudine a răspunsului la stimularea unică de 10% din cea a stimulării unice de control sau să fie prezente 1-2 răspunsuri la un grup de patru stimulări. La adulții la care s-a utilizat anestezie intravenoasă, viteza de perfuzare necesară pentru a menține blocul neuromuscular la aceste valori variază între 0,3-0,6 mg/kg și oră, iar la cei la care s-a efectuat anestezie inhalatorie viteza de perfuzare variază între 0,3-0,4 mg/kg și oră. Datorită variabilității dozelor necesare de la un pacient la altul, precum și în funcție de metoda de anestezie utilizată, este recomandată monitorizarea continuă a blocului neuromuscular.

#### Copii și adolescenți

La nou-născuți (0-27 zile), sugari (28 zile-2 luni), copii mici (3-23 luni), copii (2-11 ani) și adolescenți (12-17 ani), dozele recomandate pentru intubație în anestezia de rutină și dozele de întreținere sunt similare cu cele recomandate la adulți.

Cu toate acestea, perioada de acțiune a dozei unice de intubare va fi mai mare la nou-născuți și sugari decât la copii (vezi pct. 5.1).

În cazul administrării sub formă de perfuzie continuă la copii și adolescenți, viteza de perfuzare, cu excepția copiilor (2–11 ani), este aceeași ca la adulți. La copii cu vârsta cuprinsă între 2–11 ani pot fi necesare viteze mai mari de perfuzare. Astfel, la copii (2-11ani) sunt recomandate aceleași viteze de perfuzare inițiale ca și la adulți, dar dozele trebuie ajustate în timpul procedurii pentru menținerea amplitudinii răspunsului muscular la stimularea unică la 10% din cea a stimulării unice de control sau menținerea a 1-2 răspunsuri la un grup de patru stimulări.

Experiența cu bromură de rocuroniu în timpul fazei de inducție rapidă a anesteziei la copii și adolescenți este limitată. Ca urmare, bromura de rocuroniu nu este recomandată pentru facilitarea condițiilor de intubare traheală în timpul fazei de inducție rapidă a anesteziei la aceste grupe de vârstă.

#### *Vârstnici, pacienți cu boli hepatice și/sau ale căilor biliare și/sau insuficiență renală*

Doza standard pentru intubație în cazul vârstnicilor și pacienților cu boli hepatice și/sau ale căilor biliare și/sau insuficiență renală în timpul unei anestezii de rutină este de 0,6 mg bromură de rocuroniu/kg. În cadrul fazei de inducție rapidă a anesteziei, la pacienții la care se așteaptă o acțiune prelungită, trebuie avută în vedere o doză de 0,6 mg bromură de rocuroniu/kg. Independent de tehnica de anestezie utilizată, doza de întreținere recomandată pentru acești pacienți este de 0,075-0,1 mg bromură de rocuroniu/kg, iar viteza de perfuzare recomandată este de 0,3-0,4 mg/kg și oră (vezi Perfuzia continuă). (Vezi de asemenea pct. 4.4).

#### *Pacienții supraponderali și obezi*

Atunci când se utilizează la pacienții supraponderali sau obezi (pacienți cu o greutate cu 30% sau mai mult peste greutatea ideală) dozele trebuie reduse luând în considerare greutatea ideală.

### **Proceduri de terapie intensivă**

#### Intubație traheală

Pentru intubația traheală se vor administra aceleași doze descrise anterior pentru intervențiile chirurgicale.

#### Doza de întreținere

Este recomandată administrarea inițială a unei doze de încărcare de 0,6 mg bromură de rocuroniu/kg, urmată de administrarea în perfuzie continuă, atunci când amplitudinea răspunsului la stimulare unică atinge 10% din cea a stimulării unice de control sau sunt prezente 1-2 răspunsuri la un grup de patru stimulări. Întotdeauna dozele trebuie ajustate în mod individual, pentru fiecare pacient în parte. La adulți, viteza de perfuzare inițială recomandată în vederea menținerii unui bloc neuromuscular de 80-90% (1-2 răspunsuri la un grup de patru stimulări) este de 0,3-0,6 mg/kg și oră, în timpul primei ore de administrare, scăzând apoi în următoarele 6-12 ore, în funcție de răspunsul fiecărui pacient. Ca urmare, dozele individuale necesare rămân relativ constante.

Studiile clinice controlate au evidențiat o mare variabilitate a vitezelor de perfuzare orare, cu o medie a debitului orar al perfuziei cuprinsă între 0,2-0,5 mg/kg și oră, aceasta depinzând de natura și gradul insuficienței de organ(e), de medicamentele administrate concomitent și de caracteristicile individuale ale pacientului. Pentru asigurarea controlului individual optim al pacientului, este obligatorie monitorizarea transmisiei neuromusculare. A fost investigată administrarea pe o perioadă de până la 7 zile.

#### Grupe speciale de pacienți

Esmeron nu este recomandat pentru facilitarea ventilației mecanice în terapia intensivă la copii, adolescenți și vârstnici, datorită lipsei de date cu privire la eficacitate și siguranță.

#### Mod de administrare

Esmeron se administrează intravenos, *in bolus* sau în perfuzie continuă (vezi pct. 6.6).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, la ionul de brom sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Administrarea și monitorizarea corespunzătoare

Deoarece Esmeron produce paralizia musculaturii respiratorii, este obligatorie ventilația asistată a pacienților cărora li s-a administrat acest medicament, până la restabilirea respirației spontane eficiente. Ca în cazul tuturor celorlalte medicamente blocante neuromusculare, este importantă anticiparea dificultăților de intubare, mai ales când aceste medicamente sunt utilizate în cadrul fazei de inducție rapidă a anesteziei. În cazul dificultăților apărute la intubare, care determină o necesitate clinică de reversie imediată a blocajului neuromuscular indus de rocuroniu, trebuie luată în considerare utilizarea sugammadex.

##### Bloc neuromuscular rezidual

Similar celorlalte medicamente blocante neuromusculare, pentru Esmeron a fost raportat bloc neuromuscular rezidual. Pentru a se preveni complicațiile care rezultă din blocul neuromuscular rezidual, extubarea este recomandată numai atunci când pacientul s-a recuperat suficient din blocul neuromuscular. Pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 ani sau peste) pot prezenta un risc crescut pentru bloc neuromuscular rezidual. De asemenea, trebuie luați în considerare alți factori care pot favoriza blocul neuromuscular rezidual, după extubare, în faza post-operatorie (cum sunt interacțiuni medicamentoase sau starea clinică a pacientului). Dacă nu sunt administrate ca parte a procedurii standard, trebuie luată în considerare utilizarea sugammadex sau a unui alt medicament antagonist, în special la acele cazuri unde este mai probabil să apară blocul neuromuscular rezidual.

##### Anafilaxie

După administrarea medicamentelor blocante neuromusculare pot să apară reacții anafilactice. Trebuie luate întotdeauna măsuri pentru tratamentul unor astfel de reacții. Trebuie luate precauții speciale, mai ales în cazul existenței unor antecedente de reacții anafilactice la administrarea de medicamente blocante neuromusculare, deoarece au fost raportate cazuri de alergie încrucișată.

##### Utilizarea pe o perioadă îndelungată în unitățile de terapie intensivă

În general, ca urmare a utilizării de medicamente blocante neuromusculare pe o perioadă îndelungată, în unitățile de terapie intensivă, s-a observat paralizie și/sau slăbiciune musculară prelungită. Pentru a înlătura posibilitatea prelungirii blocului neuromuscular și/sau supradozajul este obligatorie monitorizarea transmisiei neuromusculare pe întreaga perioadă de utilizare a medicamentelor blocante neuromusculare. În plus, pacientului trebuie să i se administreze analgezice și sedative adecvate. Mai mult decât atât, dozele medicamentelor blocante neuromusculare trebuie stabilite treptat, în funcție de reactivitatea fiecărui pacient și trebuie administrate de sau sub supravegherea medicului specialist, familiarizat cu efectele acestor medicamente și cu tehnicile de monitorizare a funcției neuromusculare.

De regulă, în unitățile de terapie intensivă, după utilizarea pe o perioadă îndelungată a altor medicamente blocante neuromusculare non-depolarizante în asociere cu corticoterapie a fost raportată miopatie. Astfel, la pacienții la care se administrează concomitent medicamente blocante neuromusculare și corticosteroizi, perioada de utilizare a blocantelor neuromusculare trebuie limitată cât de mult este posibil.

##### Utilizarea concomitentă cu suxametoniu

Dacă pentru intubare este utilizat suxametoniu, administrarea de Esmeron trebuie amânată până când pacientul s-a recuperat clinic din blocul neuromuscular indus de suxametoniu.

##### Hipertermie malignă

Deoarece bromura de rocuroniu este utilizată întotdeauna în asociere cu alte medicamente și din cauza riscului de hipertermie malignă în timpul anesteziei, chiar și în absența factorilor declanșatori cunoscuți, medicii trebuie să fie conștienți de simptomele precoce ale acesteia, de confirmarea diagnosticului și de tratamentul hipertermiei maligne înainte de inițierea anesteziei. Studiile la animale au arătat că bromura de rocuroniu nu este un factor declanșator al hipertermiei maligne. În experiența după punerea pe piață au fost observate cazuri rare de hipertermie malignă la administrarea de Esmeron; cu toate acestea, asocierea cauzală nu a fost demonstrată.

### Risc de deces ca urmare a erorilor de medicație

Administrarea de Esmeron determină paralizie, care poate conduce la stop respirator și deces, o evoluție care poate apărea mai frecvent la un pacient căruia medicamentul nu îi este destinat. Confirmați selectarea adecvată a medicamentului dorit și evitați confuzia cu alte soluții injectabile administrate în terapia intensivă și în alte condiții clinice. Dacă un alt furnizor de asistență medicală administrează medicamentul, asigurați-vă că doza dorită este etichetată și comunicată în mod clar.

### **Următoarele situații pot influența proprietățile farmacocinetice și/sau farmacodinamice ale Esmeron:**

#### Boli hepatice și/sau ale căilor biliare și insuficiență renală

Deoarece rocuroniul este excretat în urină și bilă, acesta trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu boli hepatice și/sau ale căilor biliare semnificative clinic, precum și la cei cu insuficiență renală. La acești pacienți, s-a observat o prelungire a perioadei de acțiune la administrarea unei doze de 0,6 mg bromură de rocuroni/kg.

#### Prelungirea timpului de persistență în circulație

Afecțiunile asociate cu prelungirea timpului de persistență în circulație, cum sunt bolile cardiovasculare, vârsta înaintată și bolile însoțite de edeme, care determină creșterea volumului de distribuție, pot contribui la întârzierea instalării acțiunii. De asemenea, durata de acțiune poate fi prelungită și de un clearance plasmatic redus.

#### Boli neuromusculare

Ca și în cazul altor medicamente blocante neuromusculare, Esmeron trebuie utilizat cu deosebită precauție la pacienții cu o boală neuromusculară sau cu antecedente de poliomielită, deoarece în aceste cazuri răspunsul la blocantele neuromusculare poate fi considerabil modificat. Importanța și tipul acestor modificări pot varia foarte mult. La pacienții cu miastenia gravis sau cu sindrom miastenic (Eaton-Lambert), administrarea unor doze mici de Esmeron poate avea efecte marcate, fiind necesară stabilirea treptată a dozei, în funcție de răspuns.

#### Hipotermie

În cursul intervențiilor chirurgicale efectuate în condiții de hipotermie, efectul de bloc neuromuscular indus de Esmeron este mai intens și prelungit.

#### Obezitate

Ca și în cazul altor medicamente blocante neuromusculare, utilizarea Esmeron la pacienții obezi poate avea ca efect prelungirea duratei de acțiune și o recuperare întârziată a funcțiilor, în cazul în care dozele administrate sunt calculate în funcție de greutatea reală.

#### Arsuri

Este cunoscut faptul că pacienții cu arsuri pot prezenta rezistență la acțiunea medicamentelor blocante neuromusculare non-depolarizante. Se recomandă stabilirea treptată a dozei, în funcție de răspuns.

#### Situații care pot potența efectul Esmeron

Situațiile care pot potența efectul Esmeron sunt hipokaliemia (de exemplu după vărsături severe, diaree sau tratament cu diuretice), hipermagneziemia, hipocalcemia (după transfuzii masive), hipoproteinemia, deshidratarea, acidoza, hipercapnia, cașexia.

Ca urmare, dezechilibrele electrolitice severe, modificările pH-ului sanguin sau deshidratarea trebuie corectate, atunci când este posibil.

#### Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

## 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

S-a demonstrat că următoarele medicamente influențează intensitatea și/sau perioada de acțiune a medicamentelor blocante neuromusculare non-depolarizante.

### Efectele altor medicamente asupra Esmeron

#### Potențarea efectului:

- Anestezice halogenate volatile potențează blocul neuromuscular determinat de Esmeron. Efectul devine vizibil doar în cazul administrării dozelor de menținere (vezi pct. 4.2). Antagonizarea blocului cu inhibitori de acetilcolinesterază poate fi, de asemenea, inhibată.
- După intubare cu suxametoniu (vezi pct. 4.4).
- Utilizare concomitentă în terapia intensivă, pe o perioadă lungă, de corticosteroizi și Esmeron poate determina prelungirea duratei blocului neuromuscular sau miopatie (vezi pct. 4.4 și 4.8).
- Alte medicamente:
  - Antibiotice: aminoglicozide, lincosamide, antibiotice polipeptidice, acilaminopeniciline.
  - Diuretice, chinidină și izomerul său chinină, săruri de magneziu, blocante ale canalelor de calciu, săruri de litiu, anestezice locale (lidocaină administrată i.v., bupivacaină administrată epidural) și administrare acută de fenitoină sau betablocante.

Recurarizarea a fost raportată după administrarea postoperatorie de: aminoglicozide, lincosamide, antibiotice polipeptidice, acilaminopeniciline, chinidină, chinină, săruri de magneziu (vezi pct. 4.4).

#### Diminuarea efectului:

- Administrare anterioară cronică de fenitoină sau carbamazepină;
- Inhibitori de protează (gabexate, ulinastatin).

#### Efect variabil:

- Administrarea de alte medicamente blocante neuromusculare non-depolarizante în asocieră cu Esmeron poate produce o atenuare sau potențare a blocului neuromuscular, în funcție de ordinea de administrare și de tipul blocantului neuromuscular utilizat.
- Suxametoniu administrat după utilizarea de Esmeron poate produce o atenuare sau potențare a efectului de bloc neuromuscular indus de Esmeron.

### Efectul Esmeron asupra altor medicamente

Asocierea de Esmeron cu lidocaină poate determina o instalare mai rapidă a acțiunii lidocainei.

#### Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii specifice de interacțiune. La copii și adolescenți trebuie luate în considerare interacțiunile menționate mai sus pentru adulți și atenționările speciale și precauțiile privind utilizarea (vezi pct. 4.4).

## 4.6 Sarcina și alăptarea

#### Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice cu privire la expunerea la bromură de rocuroniu în timpul sarcinii. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale. Sunt necesare măsuri de precauție atunci când se recomandă utilizarea de Esmeron la gravide.

#### Operația cezariană

În cazul operațiilor cezariene, Esmeron poate fi utilizat în cadrul secvenței rapide de inducere a anesteziei, cu condiția ca eventualele dificultăți de intubare să fie anticipate și să fie administrată o doză suficientă de anestezic sau după ce a fost facilitată intubația, prin administrarea de suxametoniu. Utilizarea unei doze de 0,6 mg/kg Esmeron s-a dovedit a fi sigură la gravidele la care se efectuează o intervenție cezariană. Esmeron nu modifică scorul Apgar, tonusul muscular fetal și nici adaptarea cardiorespiratorie.

Prin recoltarea de sânge din cordonul ombilical s-a demonstrat că traversarea barierei placentare de către bromura de rocuroniu este limitată, iar aceasta nu duce la apariția de reacții adverse evidente clinic la nou-născut.

Nota 1: dozele de 1 mg/kg au fost investigate în timpul fazei de inducție rapidă a anesteziei, dar nu și în cazul operațiilor cezariene. Astfel, la această grupă specială de pacienți este recomandată numai doza de 0,6 mg/kg.

Nota 2: la gravidele cărora li s-au administrat săruri de magneziu pentru toxemia gravidică, revenirea din blocul neuromuscular indus de medicamentele blocante neuromusculare poate fi încetinită sau necorespunzătoare, deoarece sărurile de magneziu potențează blocul neuromuscular. Ca urmare, la aceste paciente doza de Esmeron trebuie redusă și stabilită treptat, în funcție de evoluția răspunsului la stimulare.

#### Alăptarea

Nu se știe dacă bromura de rocuroniu este excretată în laptele matern uman. Studii la animale au evidențiat cantități neglijabile de bromură de rocuroniu în laptele matern.

La om, nu există date cu privire la utilizarea Esmeron în timpul alăptării. Ca urmare, Esmeron va fi administrat femeilor care alăptează doar atunci când medicul specialist apreciază că beneficiul terapeutic depășește riscul pentru sugăr. După administrarea unei singure doze, se recomandă să se întrerupă următoarea alăptare pe perioada reprezentată de 5 ori timpul de înjumătățire prin eliminare pentru bromura de rocuroniu, adică timp de aproximativ 6 ore.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Deoarece Esmeron este utilizat ca adjuvant pentru anestezie generală, trebuie luate precauțiile uzuale după o anestezie generală, pentru pacienții care sunt externai și ajung în ambulator.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse care apar cel mai frecvent includ durere/reacție la locul administrării, modificări ale funcțiilor vitale și bloc neuromuscular prelungit. Reacțiile adverse grave cel mai frecvent raportate în timpul supravegherii după punerea pe piață sunt reacții anafilactice și anafilactoidă și simptomele asociate. Vezi, de asemenea, explicațiile din tabelul următor.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

##### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Aparate, sisteme și organe	Termen preferat <sup>a</sup>		
	Mai puțin frecvente / Rare <sup>b</sup> ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ ) / ( $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ )	Foarte rare ( $< 1/10000$ )	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate Reacție anafilactică Reacție anafilactoidă Șoc anafilactic Șoc anafilactoid	
Tulburări ale sistemului nervos		Paralizie flască	
Tulburări cardiace	Tahicardie		Sindrom Kounis
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	Colaps circulator și șoc Eritem facial tranzitor	
Tulburări respiratorii, toracice și		Bronhospasm	

mediastinale			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Angioedem Urticarie Erupții cutanate tranzitorii Erupții eritematoase tranzitorii	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Slăbiciune musculară <sup>c</sup> Miopatie cortizonică <sup>c</sup>	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Ineficacitate a medicamentului Efectul medicamentului/răspuns terapeutic scăzut Efectul medicamentului/răspuns terapeutic crescut Durere la locul de administrare Reacție la locul de administrare	Edem facial	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Bloc neuromuscular prelungit Recuperare întârziată după anestezie	Complicații ale anesteziei la nivelul căilor respiratorii	

MedDRA versiunea 8.1

<sup>a</sup> frecvențele sunt estimări derivate din raportările din supravegherea după punerea pe piață și din date din literatura generală.

<sup>b</sup> datele din raportările din supravegherea după punerea pe piață nu pot da o incidență exactă. Ca urmare, frecvența raportărilor a fost împărțită în trei categorii și nu în cinci.

<sup>c</sup> după utilizare pe termen lung, în terapie intensivă.

### Reacții anafilactice

Deși foarte rare, au fost raportate reacții anafilactice severe la administrarea de medicamente blocante neuromusculare, incluzând Esmeron. Reacțiile anafilactice/anafilactoide sunt: bronhospasm, tulburări cardiovasculare (de exemplu hipotensiune arterială, tahicardie, colaps circulator - șoc) și tulburări cutanate (de exemplu angioedem, urticarie). Aceste reacții au dus, în unele cazuri, la deces. Din cauza posibilei severități a acestor reacții adverse, trebuie avut întotdeauna în vedere faptul că ele pot să apară și să se ia toate măsurile de precauție necesare.

Deoarece se cunoaște faptul că blocantele neuromusculare pot induce eliberarea de histamină atât la nivel local cât și sistemic, atunci când se administrează aceste medicamente trebuie avută în vedere posibila apariție a pruritului și a reacțiilor eritematoase la locul administrării și/sau a reacțiilor histaminergice (anafilactoide) sistemice (vezi și paragraful reacții anafilactice de mai sus).

În studiile clinice, după administrarea rapidă a unei doze de 0,3-0,9 mg bromură de rocuroniu/kg *in bolus*, s-a observat o creștere ușoară a concentrației plasmatice a histaminei.

### Bloc neuromuscular prelungit

Cea mai frecventă reacție adversă a clasei blocanților neuromusculare non-depolarizante constă în prelungirea acțiunii farmacologice peste perioada de timp necesară. Aceasta poate să varieze de la o slăbiciune a musculaturii scheletice până la o paralizie profundă și prelungită a acesteia, care poate avea ca rezultat insuficiență respiratorie sau apnee.

### Miopatie

Miopatia a fost raportată după utilizarea diferitelor medicamente blocante neuromusculare în asociere cu corticosteroizi, în terapie intensivă (vezi pct. 4.4).

### Reacții la nivelul locului de administrare

În timpul fazei de inducție rapidă a anesteziei au fost raportate dureri la nivelul locului de administrare, mai ales în cazul în care pacientul nu și-a pierdut complet conștiența și mai ales atunci când s-a utilizat propofol pentru inducerea anesteziei. În studiile clinice, durerea la nivelul locului de administrare a fost observată la 16% dintre pacienți în timpul fazei de inducție rapidă a anesteziei cu propofol și la mai puțin de 0,5% dintre pacienți în timpul fazei de inducție rapidă a anesteziei cu fentanil și tiopental.

### Copii și adolescenți

O meta-analiză a 11 studii clinice efectuate la copii și adolescenți (n=704) cu bromură de rocuroniu (doze de până la 1 mg/kg) a arătat că tahicardia a fost identificată ca reacție adversă cu o frecvență de 1,4%.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

În eventualitatea unui supradozaj și a blocului neuromuscular prelungit, pacientul trebuie să fie în continuare ventilat mecanic și sedat. În această situație, există două opțiuni pentru reversia blocajului neuromuscular:

( 1 ) Se poate utiliza sugammadex pentru reversia blocului neuromuscular intens (profund) și a celui de profunzime. Doza de sugammadex administrată va depinde de nivelul blocului neuromuscular.

( 2 ) După începerea recuperării spontane, trebuie administrat, în doze adecvate, un inhibitor de acetilcolinesterază (de exemplu neostigmină, edrofoniu, piridostigmină). Atunci când prin administrarea inhibitorului de acetilcolinesterază nu se reușește îndepărtarea efectelor blocante neuromusculare ale Esmeron, trebuie menținută ventilația asistată până la restabilirea respirației spontane eficiente. Administrarea de doze repetate de inhibitori de acetilcolinesterază poate fi periculoasă.

În studiile la animale, în cadrul cărora s-au administrat doze cumulate de până la 750 x DE<sub>90</sub> (135 mg bromură de rocuroniu/kg), nu s-a observat deprimare severă a funcției cardiovasculare, care poate evolua până la stop cardiac.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: sistemul musculo-scheletic, relaxante musculare, miorelaxante periferice, alți compuși cuaternari de amoniu, codul ATC: M03AC09

#### Mecanism de acțiune

Esmeron (bromura de rocuroniu) este un blocant neuromuscular non-depolarizant cu debut precoce de instalare a acțiunii și durată de acțiune intermediară, care posedă toate caracteristicile farmacologice specifice ale clasei terapeutice din care face parte (curarizante). Acționează prin competiție, la nivelul receptorilor colinergici nicotiniici de la nivelul plăcii motorii. Această acțiune este antagonizată de inhibitori acetilcolinesterazici cum sunt: neostigmina, edrofoniu și piridostigmina.

#### Efecte farmacodinamice

În cursul unei anestezii intravenoase DE<sub>90</sub> (doza necesară pentru a produce deprimarea cu 90% a răspunsului la stimulare, măsurat prin contracția policelui ca urmare a stimulării nervului ulnar) este

de aproximativ 0,3 mg/kg bromură de rocuroniu. DE<sub>95</sub> la sugari este mai mică decât la adulți și copii (0,25, 0,35, respectiv 0,4 mg/kg).

Durata acțiunii clinice (timpul necesar pentru a obține o revenire la 25% din mărimea secusei inițiale) după administrarea unei doze de 0,6 mg bromură de rocuroniu/kg este de 30-40 de minute. Durata totală de acțiune (timpul necesar pentru a obține o recuperare spontană de 90% din înălțimea secusei inițiale) este de 50 minute. Timpul mediu pentru ca recuperarea spontană să ajungă de la 25 la 75% din înălțimea secusei inițiale (indice de revenire), după administrarea *in bolus* a unei doze de 0,6 mg bromură de rocuroniu/kg, este de 14 minute.

La doze mai mici, de 0,3-0,45 mg bromură de rocuroniu/kg (1-1 1/2 x DE<sub>90</sub>), instalarea acțiunii este mai lentă și durata acțiunii este mai scurtă. La doze mari de 2 mg/kg, durata acțiunii este de 110 minute.

#### Intubația din timpul anesteziei de rutină

La aproape toți pacienții, administrarea intravenoasă a unei doze de 0,6 mg bromură de rocuroniu/kg (2xDE<sub>90</sub> sub anestezie i.v.) permite obținerea condițiilor pentru o intubare traheală corectă în 60 de secunde, la 80% dintre aceștia condițiile de intubare fiind considerate excelente. La această doză, se obține în 2 minute o paralizie musculară generalizată, care permite orice tip de intervenție chirurgicală. După administrarea unei doze de 0,45 mg bromură de rocuroniu/kg, condițiile acceptabile de intubare sunt îndeplinite în 90 de secunde.

#### Faza de inducție rapidă

În cursul fazei de inducție rapidă a anesteziei cu propofol, fentanil/tiopental se realizează condiții satisfăcătoare de intubație în 60 de secunde la 93%, respectiv 96% dintre pacienți, când se administrează o doză de 1 mg bromură de rocuroniu/kg. Dintre aceștia, la 70% condițiile de intubare sunt apreciate ca excelente. Durata de acțiune clinică pentru această doză este de 1 oră, moment în care se poate efectua revenirea din blocul neuromuscular în condiții de siguranță. După administrarea dozei de 0,6 mg bromură de rocuroniu/kg, se vor asigura condiții satisfăcătoare de intubare după 60 de secunde la 81%, respectiv 75% dintre pacienții la care se aplică o fază de inducție rapidă a anesteziei cu propofol, respectiv cu fentanil/tiopental.

#### Copii și adolescenți

În medie, timpul de instalare al efectului la sugari, copii mici și copii la o doză de intubare de 0,6 mg/kg este ușor mai redus decât la adulți. Comparațiile în cadrul grupelor de vârstă pediatrice au arătat că timpul mediu de debut al acțiunii la nou-născuți și la adolescenți (1,0 minut) este ceva mai lung decât cel înregistrat la sugari, copii mici și copii mai mari (0,4 minute, respectiv 0,6 și 0,8 minute). Durata relaxării și timpul de recuperare tind să fie mai mici la copii, comparativ cu sugarii și adulții. Comparațiile efectuate în cadrul grupelor de vârste pediatrice au demonstrat că timpul mediu scurs până la apariția T3 a fost prelungit la nou-născuții la termen și copiii mici (56,7, respectiv 60,7 minute), comparativ cu sugarii, copiii mari și adolescenții (45,4, respectiv 37,6 și 42,9 minute).

Timpul mediu de instalare și durata clinică după doza inițială de intubare cu rocuroniu 0,6 mg/kg\* în timpul anesteziei cu sevofluran/oxid de azot și izofluran/oxid de azot (de întreținere) a grupelor de vârstă pediatrice (copii și adolescenți).

	Timpul până la blocul maxim ** (min)	Timpul până la reparația T3 ** (min)
Nou-născuți (0-27 zile) n=10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
Sugari (28 zile-2 luni) n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52)
Copii mici (3 luni-23 luni) n=28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n=27
Copii (2-11 ani) n=34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
Adolescenți (12-17 ani)	0,98 (0,38)	42,90 (15,83)

n=31		n=30
------	--	------

\* Doza de rocuroni administrată în 5 secunde.

\*\* Calculată de la sfârșitul administrării dozei de intubare cu rocuroni.

### Pacienți vârstnici și pacienții cu boli hepatice și/sau ale căilor biliare și/sau insuficiență renală

La vârstnici și la pacienții cu insuficiență hepatică și/sau renală, durata de acțiune a dozei de întreținere de 0,15 mg bromură de rocuroni/kg poate fi puțin crescută când este asociată cu enfluran sau isofluran (aproximativ 20 minute), comparativ cu ceilalți pacienți fără probleme funcționale ale organelor (aproximativ 13 minute) (vezi pct. 4.2). Nu au fost evidențiate efecte cumulative (creșterea progresivă a duratei de acțiune) la administrarea repetată a dozelor de întreținere recomandate.

### Terapie intensivă

În cazul perfuziei continue, la pacienți aflați în terapie intensivă, timpul de revenire a raportului grupului de 4 stimulări la 0,7 depinde de nivelul blocului la sfârșitul administrării. După o perfuzie continuă cu durata  $\geq 20$  de ore, timpul mediu de revenire la valoarea de 0,7 este de aproximativ 1,5 ore (1-5 ore) la pacienții fără insuficiență a funcțiilor organice și de 4 ore (1-25 ore) la pacienții cu insuficiență multiorganică.

### Chirurgie cardiovasculară

La pacienții la care urmează să se efectueze o intervenție chirurgicală la nivelul aparatului cardiovascular, modificările cardiovasculare cele mai frecvent observate în timpul instalării blocului maximal, după administrarea de Esmeron 0,6-0,9 mg/kg sunt reprezentate de o creștere ușoară a frecvenței cardiace, clinic nesemnificativă, de până la 9% și o creștere medie a tensiunii arteriale cu maxim 16% față de valorile de referință.

### Antagonizarea relaxării musculare

Acțiunea rocuroniului poate fi antagonizată fie de către sugammadex, fie de către inhibitori de acetilcolinesterază (neostigmina, piridostigmina sau edrofoniul). Sugammadex poate fi administrat pentru reversia de rutină (la 1-2 număratori post-tetanice până la reparația T<sub>2</sub>) sau pentru reversia imediată (la 3 minute după administrarea bromurii de rocuroni). Inhibitorii de acetilcolinesterază pot fi administrați la reparația T<sub>2</sub> sau la primele semne clinice de recuperare.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

După administrarea intravenoasă *in bolus* a unei doze unice de bromură de rocuroni, concentrația plasmatică parcurge trei faze exponențiale. La adulți, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 73 minute (66-80 minute) (Î 95%), volumul (aparent) de distribuție la starea de echilibru este de 203 ml/kg (193-214 ml/kg), iar clearance-ul plasmatic este de 3,7 ml/min și kg (3,5-3,9 ml/min și kg).

Rocuroniul este excretat în urină și bilă. Excreția în urină este de aproximativ 40% în 12-24 de ore. După administrarea unei doze de bromură de rocuroni marcate radioactiv, excreția izotopului radioactiv este în medie de 47% prin urină și de 43% prin materiile fecale, după 9 zile. Aproximativ 50% este recuperat sub formă de substanță activă nemodificată.

### Copii și adolescenți

Farmacocinetica bromurii de rocuroni la copii și adolescenți (n=146) cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani, a fost evaluată folosind o analiză populațională a seturilor de date farmacocinetice comasate din două studii clinice în cadrul cărora anestezia a fost efectuată cu sevofluran (inducție) și izofluran/oxid nitric (întreținere). Toți parametrii farmacocinetici au fost descoperiți a fi liniar proporționali cu greutatea corporală, fapt demonstrat printr-un clearance similar ( $1 \times \text{oră}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$ ). Volumul de distribuție ( $1 \times \text{kg}^{-1}$ ) și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare (ore) scad cu vârsta (ani). Parametrii farmacocinetici la grupele pediatrice tipice, în cadrul fiecărei grupe de vârstă, sunt prezentați mai jos:

**Parametrii farmacocinetici PK estimați (Medii[SD]) ai bromurii de rocuroni la copii și adolescenți tipici în timpul sevofluranului și oxidului de azot (inducție) și izofluranului/oxidului de azot (anestezie de întreținere)**

Parametrii farmacocinetici	Intervalul de vârstă al pacienților				
	Nou-născuți la termen (0-27 zile)	Sugari (28 zile-2 luni)	Copii mici (3-23 luni)	Copii (2-11 ani)	Adolescenți (12-17 ani)
Clearance (l/kg/h)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Volumul de distribuție (l/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
$t_{1/2\beta}$ (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

#### Vârstnici și pacienții cu boli hepatice și/sau ale căilor biliare și/sau insuficiență renală

În studiile controlate, clearance-ul plasmatic la vârstnici și la pacienții cu disfuncție renală a fost redus. Cu toate acestea, în majoritatea studiilor, nu a fost atins un nivel de semnificație statistică. La pacienții cu boală hepatică, timpul de înjumătățire plasmatică mediu este prelungit cu 30 minute, iar clearance-ul plasmatic mediu este redus cu  $1 \text{ ml} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$  (Vezi pct.4.2).

#### Unitatea de Terapie Intensivă

Când se administrează în perfuzie continuă, pentru a facilita ventilația mecanică, timp de 20 de ore sau mai mult, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare și volumul mediu aparent de distribuție la starea de echilibru sunt crescute. În studiile clinice controlate s-a evidențiat o variabilitate mare, relaționată cu natura și severitatea insuficienței de organ existente (uneori insuficiență multiorganică) și de caracteristicile individuale. La pacienții cu insuficiență multiorganică, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de  $21,5 (\pm 3,3)$  ore, volumul (aparent) de distribuție la echilibru este de  $1,5 (\pm 0,8)$  l/kg și clearance-ul plasmatic de  $2,1 (\pm 0,8)$  ml/min și kg.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studii non clinice au fost observate efecte doar la expuneri considerate suficient de mari față de maximul expunerii umane, indicând o relevanță scăzută pentru utilizarea clinică.

Nu există practic niciun model la animale de laborator care să reproducă situațiile clinice deosebit de complexe din secția de terapie intensivă. Ca urmare, datele de siguranță pentru Esmeron utilizat pentru a facilita ventilația mecanică în terapie intensivă se bazează, în principal, pe rezultatele studiilor clinice.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Acetat de sodiu  
Clorură de sodiu  
Acid acetic glacial  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Au fost evidențiate incompatibilități fizice la adăugarea Esmeron în soluții conținând următoarele medicamente: amfotericină, amoxicilină, azatioprină, cefazolină, cloxacilină, dexametazonă, diazepam, enoximonă, eritromicină, famotidină, furosemidă, succinat sodic de hidrocortizon, insulină, metohexital, metilprednisolon, succinat sodic de prednisolon, tiopental, trimetoprim și vancomicină. Esmeron este, de asemenea, incompatibil cu Intralipid.

Esmeron nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct 6.6. Dacă Esmeron este administrat prin intermediul aceleiași linii de perfuzie utilizate și pentru alte medicamente, este important ca această linie de perfuzie să fie spălată adecvat (de exemplu cu soluție de NaCl 0,9%) între administrarea de Esmeron și cea a altor medicamente, pentru care incompatibilitatea cu Esmeron a fost demonstrată sau pentru care compatibilitatea cu Esmeron nu a fost stabilită.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

Deoarece Esmeron nu conține conservant, soluția trebuie utilizată imediat după deschiderea flaconului.

După diluarea cu soluții perfuzabile (vezi pct. 6.6), stabilitatea chimică și fizică în cursul utilizării a fost demonstrată pentru 72 de ore la 30°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul diluat trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, alegerea altor perioade și a altor condiții de păstrare înainte de utilizare este responsabilitatea utilizatorului, dar, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la 2-8°C în cazul în care diluarea s-a efectuat controlat, iar condițiile de asepsie au fost validate.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2-8°C). Medicamentul poate fi păstrat în afara frigiderului la temperaturi până la 30°C timp de maxim 3 luni. Medicamentul poate fi depozitat în frigider și în afara frigiderului oricând pe parcursul perioadei de valabilitate de 36 luni, dar perioada totală de păstrare în afara frigiderului nu trebuie să depășească 3 luni.

Perioada de păstrare nu trebuie să depășească perioada de valabilitate înscrisă.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din sticlă incoloră tip I, prevăzut cu dop din cauciuc și capsă. Dopul flaconului nu conține latex.

Cutie cu 10 flacoane a câte 2,5 ml soluție injectabilă

Cutie cu 10 flacoane a câte 5 ml soluție injectabilă

Cutie cu 10 flacoane a câte 10 ml soluție injectabilă

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Au fost efectuate studii de compatibilitate cu diferite soluții perfuzabile. Concentrațiile de 0,5 și 2,0 mg/ml Esmeron s-au dovedit a fi compatibile cu soluțiile de: clorură de sodiu 0,9%, glucoză 5%, glucoză 5% în soluție de clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, soluție Ringer lactat și soluție Haemaccel.

Administrarea trebuie inițiată imediat după amestecare și nu trebuie să dureze mai mult de 24 de ore. Soluțiile neutilizate trebuie aruncate.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L.

Bulevardul Poligrafiei, Nr. 1A, Etaj 5, Sectorul 1, București, România

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

2988/2010/01-02-03

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației – Noiembrie 2010

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Sepetembrie 2022