Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/132/esmeron-100-mg-5-ml-10-flakon-ambalaj
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/M03AC09

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ (KÜB)

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
ESMERON 100 mg/10ml enjeksiyon için solüsyon içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
ESMERON'un bir ml'si 10 mg roküronyum bromür ihtiva etmektedir.
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Enjeksiyon için çözelti
pH: 3.8-4.2

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar
ESMERON, rutin ve hızlı sıralı indüksiyon sırasında, genel anesteziyle birlikte trakeal entübasyonu ve ameliyat sırasında iskelet kaslarının gevşemesinin sağlanması için endikedir. ESMERON yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) entübasyon ve mekanik ventilasyonun sağlanması için ek terapi olarak gereklidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Diğer nöromüsküler blok edici ajanlarda da olduğu gibi; ESMERON yalnızca bu ilaçların etkisi ve kullanımlarını bilen deneyimli hekimler tarafından, ya da onların gözetimleri altında uygulanmalıdır.
Diğer nöromüsküler blokaj ajanlarında da olduğu gibi ESMERON'un dozu her bir hastaya göre özel olarak ayarlanmalıdır. Anestezi yöntemi ve tahmini cerrahi süresi, sedasyon yöntemi ve tahmini mekanik ventilasyon süresi, birlikte verilen diğer ilaçlarla muhtemel etkileşim ve hastanın durumu, doz belirlenirken dikkate alınması gereken hususlardır. Nöromüsküler blokaj ve nekahatın değerlendirilmesi açısından uygun bir nöromüsküler monitörizasyon tekniğinin kullanılması tavsiye edilmektedir.
İnhalasyon yoluyla uygulanan anestetik maddeler, ESMERON'un nöromüsküler blokaj etkisini güçlendirmektedir. Fakat bu güçlendirici etki, anestezi uygulaması sırasında, uçucu maddeler bu etkileşim için gerekli doku konsantrasyonlarına ulaştıktan sonra klinik açıdan anlamlı düzeyde gerçekleşmektedir. Sonuç olarak, ESMERON doz ayarlamaları, daha sık aralıklarla, daha küçük idame dozları uygulanarak veya inhalasyon anestezisi altında daha uzun süreli girişimlerde (1 saatten uzun) daha düşük ESMERON infüzyon hızı kullanılarak yapılmalıdır (bakınız bölüm 4.5).
Erişkin hastalarda aşağıda belirtilen dozajlama önerileri, trakeal entübasyon ve kısa ile uzun süreli cerrahi girişimler için kas gevşetilmesine ve yoğun bakım ünitesindeki kullanım için yönelik genel bilgi amacı taşımaktadır.

Cerrahi girişimler
Trakeal entübasyon:
Rutin anestezi sırasında standart entübasyon dozu, 0.6 mg/kg rokuronyum bromürdür ve bu dozu takiben neredeyse tüm hastalarda, 60 saniye içerisinde yeterli entübasyon şartları oluşmaktadır. 1.0 mg/kg roküronyum bromür dozu hızlı sıralı anestezi indüksiyonu sırasında trakeal entübasyon koşullarının sağlanması için önerilmektedir. Bu dozdan sonra, 60 saniye içerisinde neredeyse tüm

hastalarda gerekli entübasyon koşulları sağlanabilmektedir. Hızlı sıralı anestezi indüksiyonu için 0.6 mg/kg roküronyum bromür düzeyinde bir doz kullanılması halinde hastanın 90 saniye entübe edilmesini tavsiye edilmektedir.
Sezeryan yapılan hastalarda anestezinin hızlı sıralı indüksiyonu sırasında roküronyum bromür kullanımı için bölüm 4.6'da söz edilmiştir.

Daha yüksek dozlar:
Bireysel olarak hastalarda daha yüksek dozların seçimini gerektiren bir neden olduğunda, advers (ters) kardiyovasküler etkiler olmaksızın ameliyat sırasında 2 mg/kg'a kadar roküronyum bromür başlangıç dozu olarak uygulanmıştır. Roküronyum bromürün bu yüksek dozlarının kullanımı başlangıç zamanını azaltır ve etkinin süresini artırır (bakınız bölüm 5.1).

İdame dozu:
Önerilen idame dozu, 0.15 mg/kg roküronyum bromürdür; uzun süreli inhalasyon tipi anestezide bu doz 0.075-0.1 mg/kg roküronyum bromüre düşürülmelidir. İdame dozları tercihen seğirme yüksekliği, kontrol seğirme yüksekliğinin %25'i düzeyine çıktığı zaman veya ardışık dört uyarıya 2-3 tepki alındığında uygulanmalıdır.

Sürekli infüzyon:
Roküronyum bromür sürekli infüzyon olarak uygulandığında 0.6 mg/kg roküronyum bromür düzeyinde bir yükleme dozu uygulanması ve nöromüsküler blokaj zayıflamaya başladığında infüzyona başlanması tavsiye edilmektedir. İnfüzyon hızı, kontrol seğirme yüksekliğinin %10'u düzeyinde bir seğirme yanıtını koruyacak şekilde veya dört ardışık uyarıya 1-2 yanıt muhafaza edilecek şekilde ayarlanmalıdır. İntravenöz anestezi altındaki erişkinlerde bu düzeyde nöromüsküler blokajın korunması için gerekli olan infüzyon hızı 0.3-0.6 mg/kg/saat aralığında ve genel anestezi altında, infüzyon hızı 0.3-0.4 mg/kg/saat aralığındadır. İnfüzyon hızı gereksinimi hastadan hastaya ve kullanılan anestezi yöntemine göre değişebileceği için nöromüsküler blokajın sürekli monitörize edilmesi tavsiye edilmektedir.

Pediyatrik hasta:
Süt çocukları (28 gün-23 ay), çocuklar (2-11 yaş) ve adolesanlar (12-18 yaş) için rutin anestezi sırasındaki önerilen entübasyon dozu ve idame dozu erişkinlerinki ile aynıdır.
Pediyatrik hastalarda sürekli infüzyon için; çocuklar hariç, infüzyon hızları erişkinlerinki ile aynıdır. Çocuklar için daha hızlı infüzyon hızları gerekli olabilir. Çocuklar için erişkinlerdeki başlangıç infüzyon hızları önerilmektedir ve bu infüzyon hızı, kontrol seğirme yüksekliğinin %10'u düzeyinde bir seğirme yanıtını koruyacak şekilde veya işlem sırasında dört ardışık uyarıya 1-2 yanıt muhafaza edilecek şekilde ayarlanmalıdır.

Roküronyum bromürü yeni doğanlarda (0-1 ay) kullanımına ilişkin önerileri destekleyecek yetersiz veriler vardır.
Pediyatrik hastalarda hızlı sıralı indüksiyonda roküronyum bromür ile deneyim sınırlıdır. Pediyatrik hastalarda hızlı sıralı indüksiyon sırasında trakeal entübasyon koşullarını yardımcı olmak amacıyla roküronyum bromür bundan dolayı önerilmez.

Geriyatrik (yaşlı) hastalarda ve karaciğer ve/veya safra yolu hastalığı ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalarda doz:
Geriyatrik hastalar ve karaciğer ve/veya safra yolu hastalığı ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalar için rutin anestezi sırasında standart entübasyon dozu, 0.6 mg/kg roküronyum bromürdür. Uzamış bir etki süresi beklenilen hastalardaki hızlı sıralı indüksiyon anestezisi için 0.6 mg/kg düzeyinde bir doz tercih edilmelidir. Kullanılan anestezi tekniğine bakılmaksızın, bu hastalar için önerilen idame dozu 0.075-0.1 mg/kg roküronyum bromür ve infüzyon hızı 0.3-0.4 mg/kg/saat'tir (bakınız Sürekli İnfüzyon).

Kilolu ve aşırı şişman hastalar:
Kilolu veya aşırı şişman hastalarda kullanıldığında (ideal vücut ağırlığının %30 veya daha üstünde vücut ağırlığına sahip hastalar olarak tanımlanmaktadır), ideal vücut ağırlığı göz önünde bulundurularak dozlar azaltılmalıdır.

Yoğun bakım girişimleri
Trakeal entübasyon:
Trakeal entübasyon için, yukarıda cerrahi girişimler için tarif edilen dozların aynıları uygulanmalıdır.

İdame dozu:
Başlangıç yükleme dozu olarak 0.6 mg/kg roküronyum bromür ve ardından, seğirme yüksekliği %10 yüzeyine yükseldiğinde veya ardışık dört uyarıya karşı yeniden 1-2 seğirme alındığında sürekli infüzyona geçilmesi tavsiye edilmektedir. Bireysel hastalarda doz her zaman etkileyebilmek için titre edilmelidir. Erişkin hastalarda %80-90 düzeyinde (TOF stimülasyonuna 1-2 seğirme) bir nöromüsküler blokajın idame ettirilmesine yönelik önerilen başlangıç infüzyon hızı, uygulamanın birinci saati boyunca 0.3-0.6 mg/kg/saat'tir. Bu dozun bireysel yanıta göre sonraki 6-12 saat içerisinde azaltılması gerekmektedir. Bunu takiben bireysel doz gereksinimi nispeten sabit kalacaktır.
Kontrollü klinik çalışmalarda saatlik infüzyon hızlarında hastalar arasında büyük bir değişkenlik saptanmış ve organ yetmezliğinin(-lerinin) nitelik ve kapsamına, birlikte verilen ilaçlara ve hastanın kişisel özelliklerine bağlı olarak ortalama saatlik infüzyon hızları 0.2-0.5 mg/kg/saat arasında değişim göstermiştir. Tam bir bireysel hasta kontrolünün sağlanması için nöromüsküler iletinin monitörize edilmesi şiddetle önerilmektedir. Azami 7 güne kadar olan uygulama incelenmiştir.

Özel popülasyonlar:
Pediyatrik ve geriyatrik hastalarda yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyonun sağlanması için güvenlik ve etkililik hakkında veri yetersizliğinden dolayı önerilmez.

Uygulama:
ESMERON, bolus enjeksiyonu veya sürekli infüzyon olarak intravenöz yoldan uygulanmaktadır (bakınız bölüm 6.6).

4.3. Kontrendikasyonlar
Roküromyuma veya bromür iyonuna ya da herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ESMERON solunum kaslarında paralize neden olduğu için, bu ilaç uygulanan hastalarda kendiliğinden solunum yeterli düzeyde sağlanana dek solunum desteği verilmesi zorunludur.

Tüm nöromüsküler blok yapan ajanlarda da olduğu gibi, özellikle hızlı sıralı indüksiyon tekniğinin bölümü olarak kullanıldığında entübasyon güçlüklerinin çıkabileceği beklenmelidir.

Diğer nöromüsküler bloke edici ajanlarda olduğu gibi, ESMERON için rezidüel kürarizasyon bildirilmiştir. Rezidüel kürarizasyondan kaynaklanan komplikasyonları önlemek için; yalnızca hasta nöromüsküler bloktan yeterli düzeyde uyandığı zaman ekstübe edilmesi önerilir. Ameliyat sonrası dönemde ekstübasyon sonrasında rezidüel kürarizasyona neden olabilecek (ilaç etkileşimleri ya da hasta koşulları gibi) diğer faktörler de değerlendirilmelidir. Eğer klinik uygulamanın bir parçası olarak kullanılmıyorsa, geri dönüşü sağlayan bir ajanının kullanımı, özellikle rezidüel kürarizasyonun gerçekleşme olasılığının daha fazla olduğu durumlarda, düşünülmelidir.

Nöromüsküler bloke edici ajanların uygulamasından sonra anafilaktik reaksiyonlar gerçekleşebilir. Böyle reaksiyonları tedavi etmek için gerekli önlemler her zaman alınmalıdır. Özellikle nöromüsküler bloke ajanlara karşı anafilaktik reaksiyon öyküsü olduğunda, nöromüsküler bloke ajanlarıyla alerjik çapraz reaktiviteye ilişkin mevcut raporlar nedeniyle özel önlemlerin alınması gerekmektedir.

Genel olarak yoğun bakım ünitesinde kas gevşeticilerin uzun süreli kullanımı sonrasında uzun süreli paraliz ve/veya iskelet kaslarında zayıflama görülmektedir. Nöromüsküler blokajda muhtemel uzamanın ve/veya doz aşımının ekarte edilmesi için nörömüsküler bloke edici ajanlar kullanıldığı süre boyunca nöromüsküler iletinin monitörize edilmesi tavsiye edilmektedir. Buna ek olarak hastalara yeterli düzeyde analjezi ve sedasyon uygulanmalıdır. Nörömüsküler bloke edici ajanlar ayrıca, bunların etkileri ve ilgili nöromüsküler monitörizasyon tekniklerine aşina, deneyimli doktorlar tarafından veya bunların gözetimi altında hasta bazında etki dozuna titre edilmelidir.

Kortikosteroid terapisi ile kombinasyon halinde diğer non-depolarizan nöromüsküler bloke edici ajanların yoğun bakım ünitesinde uzun süreli uygulamasından sonra miyopati düzenli olarak bildirilmiştir. Bundan dolayı; hem nöromüsküler bloke edici ajanlar hem de kortikosteroidler verilen hastalar için, nöromüsküler bloke edici ajanların kullanım süresi mümkün olduğunca sınırlı tutulmalıdır.

Eğer süksinilkolin entübasyon için kullanılmış ise, ESMERON'un uygulaması hastanın klinik olarak süksinilkolinin indüklediği nöromüsküler bloktan uyanmasına kadar geciktirilmelidir.

Aşağıda belirtilen durumlar ESMERON'un farmakokinetiğini ve/veya farmakodinamiğini etkileyebilmektedir:

Karaciğer ve/veya safra yolları hastalıkları ve böbrek yetmezliği

Roküronyum idrar ve safra ile atıldığı için klinik açıdan önemli karaciğer ve/veya safra yolları hastalığı ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Bu hasta grubunda, 0.6 mg/kg roküronyum bromür düzeyinde dozlarda etkide uzama görülmüştür.

Dolaşım süresinde uzama

Kardiyovasküler hastalık, ileri yaş ve dağılım hacminin artması gibi ödeme neden olan dolaşım süresinin uzamasıyla ilişkili durumlar, etkinin daha geç başlamasına neden olabilmektedir. Etki süresi azalmış plazma klirensi nedeniyle de uzayabilir.

Nöromüsküler hastalık
Diğer nöromüsküler bloke eden ajanlarda da olduğu gibi ESMERON nöromüsküler hastalığı olan hastalarda veya poliyomyelit sonrasında, bu vakalarda nöromüsküler bloke ajanlara karşı yanıt önemli ölçüde değişebileceğinden aşırı dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Bu değişimin şiddeti ve niteliği büyük ölçüde farklılık gösterebilmektedir. Miyastenia gravis hastalarında veya miyastenik sendromu (Eaton-Lambert) olan hastalarda düşük ESMERON dozları güçlü etkilere neden olabilmektedir ve ESMERON'un etki dozuna titre edilmesi gerekmektedir.
Hipotermi
Hipotermik koşullar altında yapılan cerrahi müdahalelerde ESMERON'un nöromüsküler bloke edici etkisi artmakta ve süresi uzamaktadır.
Şişmanlık
Diğer nöromüsküler bloke ajanlarında da olduğu gibi ESMERON, tatbik edilen dozun fiili vücut ağırlığı üzerinden hesaplanması halinde obez hastalarda daha uzun bir etki süresi ve spontan düzelmede uzama sergileyebilmektedir.
Yanıklar
Yanıkları olan hastaların nöromüsküler bloke ajanlara karşı direnç geliştirdikleri bilinmektedir. Dozun yanıt seviyesine göre titre edilmesi tavsiye edilmektedir.

ESMERON'un etkisini arttırabilecek durumlar
Hipokalemi (örneğin aşırı kusma, ishal ve diüretik tedavi sonrası), hipermagnezemi, hipokalsemi (kapsamlı transfüzyon sonrası), hipoproteinemi, dehidratasyon, asidoz, hiperkapni, kaşeksi.
Dolayısıyla ağır elektrolit bozukluklarının, kan pH değerindeki bozulmaların veya dehidratasyonun mümkün olduğunca düzeltilmesi gerekmektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Aşağıda belirtilen ilaçların non-depolarizan nöromüsküler bloke eden ajanların etki şiddetini ve/veya süresini etkiledikleri gösterilmiştir.

Diğer ilaçların ESMERON üzerindeki etkileri;
Etki artışı:
- Halojenize uçucu anestetik ajanlar ESMERON'un nöromüsküler bloğunu kuvvetlendirirler. Etki yalnızca idame dozu ile beraber belirginleşir (bakınız bölüm 4.2). Antikolinesteraz inhibitörleri ile bloğun geri dönmesi engellenebilir.
- Süksinilkolin ile entübasyon sonrası
- Kortikosteroidlerin ve ESMERON'un yoğun bakım ünitesinde uzun süreli eşlik eden kullanımı nöromüsküler bloğun süresinin uzamasına ya da miyopatiye yol açabilir (bakınız bölüm 4.4 ve 4.8).

Diğer ilaçlar:
- antibiyotikler: aminoglikosid, linkosamid ve polipeptid antibiyotikleri, akilamino-penisilin antibiyotikleri.
- diüretikler, kinidin ve kendi izomeri kinin, magnezyum tuzları, kalsiyum kanal bloke edici ajanlar, lityum tuzları, lokal anestezikler (lidokain intravenöz bupivakain epidural) fenitoinin ya da ß-bloke edici ajanların bolus uygulaması
Aminoglikozid, linkozamid, polipeptit ve Asilamino-penisilin antibiyotikler, kinidin, kinin ve magnezyum tuzlarının ameliyat sonrasında uygulamasından sonra rekürirazasyon bildirilmiştir.

Etki azalması:
- Fenitoinin, ya da karbamazepinin kronik uygulamasından önce
- Proteaz inhibitörleri (gabeksat, ulinastatin)

Değişken etki:
- Diğer non-depolarizan nöromüsküler bloke edici ajanların ESMERON ile kombinasyon halinde uygulaması; uygulamanın sıralamasına ve kullanılan nöromüsküler bloke edici ajana bağlı olarak, nöromüsküler bloğun kuvvetlenmesine ya da zayıflamasına yol açabilir.
- ESMERON'un uygulamasından sonra verilen süksinilkolin, ESMERON'un nöromüsküler bloke edici etkisinin kuvvetlenmesine ya da zayıflamasına yol açabilir.

ESMERON'un diğer ilaçlar üzerindeki etkisi:
ESMERON, lidokain ile kombine olarak; lidokainin etkisini daha hızlı başlangıcına neden olabilir.

4.6. Gebelik ve Laktasyon
Gebelik kategorisi C'dir.

Roküronyum bromür için, gebelikte maruz kalmayla ilgili hiçbir klinik veri mevcut değildir. Hayvan çalışmalarında; gebeliğe, embriyonel/fetal gelişime, doğum ya da doğum sonrası gelişime doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler bilinmemektedir. Hamile kadınlara ESMERON verildiğinde dikkat elden bırakılmamalıdır.

Sezeryan
Sezeryan yapılan hastalarda, entübasyon güçlükleri beklenmiyorsa ve yeterli dozda anestetik madde verilmişse veya süksinilkolin destekli entübasyon sonrasında hızlı sıralı indüksiyon tekniğinin bir parçası olarak uygulanabilir. 0.6 mg/kg'lık dozlarda uygulanan ESMERON'un sezeryan yapılan gebe kadınlarda güvenli olduğu gösterilmiştir. ESMERON APGAR skorunu, fetus kas tonusunu veya kardiyo-respiratuvar adaptasyonu olumsuz etkilememektedir. Göbek bağı kan örneği analizinden roküronyum bromürün ancak kısıtlı ölçüde plasentaya geçtiği ve bu durumun yeni doğanda klinik açıdan önemli olumsuz etkilere neden olmadığı görülmektedir.
Not 1: 1.0 mg/kg düzeyindeki dozlar hızlı sıralı anestezi indüksiyonu sırasında araştırılmış olmakla birlikte sezeryan hastalarında araştırma yapılmamıştır. Bundan dolayı, bu hasta grubunda yalnızca 0.6 mg/kg düzeyindeki dozlar önerilmektedir.
Not 2: Gebelik toksemisi için magnezyum tuzları alan hastalarda, magnezyum tuzları nöromüsküler blokajı arttırdıkları için nöromüsküler bloke eden ajanları tarafından indükte edilen nöromüsküler blokajın ortadan kalkışı baskılanabilir veya yetersiz ölçüde gerçekleşebilir. Bu nedenle bu tür hastalarda ESMERON dozu azaltılmalı ve seğirme yanıtı düzeyine titre edilmelidir.
ESMERON'un insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvan çalışmalarında, anne sütünde ESMERON'un önemsiz düzeylerine rastlanmıştır. Hayvan çalışmalarında; gebeliğe, embriyonel/fetal gelişime, doğum ya da doğum sonrası gelişime doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler işaret edilmemiştir. ESMERON emziren kadınlara ancak sorumlu doktor elde edilecek faydanın riske göre daha fazla olacağını düşünüyorsa uygulanmalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
ESMERON genel anesteziye ilave olarak kullanıldığından; genel anestezi sonrasında alınan yaygın önlemler ayakta tedavi gören hastalar için de alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler
Uzun süreli nöromüsküler blok, yaşamsal belirtilerde değişiklikler ve enjeksiyon yeri ağrısı/reaksiyonu en yaygın gerçekleşen advers (ters) ilaç reaksiyonları arasındadırlar. Pazarlama-sonrası gözetim sırasında en çok bildirilen, ciddi advers (ters) ilaç reaksiyonları "anaflaktik ve anaflaktoid reaksiyonlar" ve bunlarla bağlantılı belirtilerdir. Bakınız aşağıdaki tablodaki açıklamalara.

MedDRA SOC	Tercih Edilen Terim[a]	
	Yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila ≤ 1/100) / seyrek (≥ 1/10.000 ila ≤ 1/1.000)[b]	Çok seyrek (≤1/10 000)
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Aşırı duyarlılık Anaflaktik reaksiyon Anaflaktoid reaksiyon Anaflaktik şok Anaflaktoid şok
Sinir sistemi hastalıkları		Flask paraliz
Kardiyak hastalıkları	Taşikardi	
Vasküler hastalıkları	Hipotansiyon	Dolaşım kollapsı ve şok Ateş basması
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		Bronkospazm
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Anjionörotik ödem Ürtiker Döküntü Kızarık döküntü
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		Kas güçsüzlüğü[c] Steroid miyopati[c]
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	İlaç etkisizliği İlaç etkisi/terapötik yanıtın azalması İlaç etkisi/terapötik yanıtın artışı Enjeksiyon bölgesinde ağrı Enjeksiyon bölgesinde reaksiyon	Yüzde ödem
Yaralanma ve zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	Uzun süreli nöromüsküler blok Anesteziden uyanmada gecikme	Anestezide havayolu komplikasyonu

[a] Pazarlama-sonrası gözetim bildirimlerinden ve genel literatürden derlenen verilere dayanılarak sıklıklar tahmin edilmiştir.
[b] Pazarlama-sonrası gözetim verileri kesin sıklık rakamlarını veremez. Bu nedenle, bildirim sıklıkları beş yerine iki kategoriye ayrılmıştır.
[c] Yoğun bakım ünitesinde uzun süreli kullanım sonrasında.

Anaflaksi
Çok nadir olmasına rağmen, ESMERON dahil, nöromüsküler bloke eden ajanlara karşı şiddetli anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir.
Anaflaktik/anaflaktoid reaksiyonlar: bronkospazm kardiyovasküler değişiklikler (örneğin taşikardi, dolaşım kollapsı – şok), ve subkutanöz değişiklikler (örneğin anjioödem, ürtiker). Bu reaksiyonlar bazı durumlarda öldürücüdür. Bu reaksiyonların muhtemel şiddeti sebebiyle, bu tür durumlar ile karşılaşılabileceği ve gerekli tedbirlerin alınması gerektiği konusu her zaman akılda tutulmalıdır.
Nöromüsküler bloke eden ajanların hem sistemik hem de lokal olarak histamin salınımını indükte edebilecekleri bilindiğinden, enjeksiyon yerinde kaşıntı ve eritamatöz reaksiyonların ortaya çıkması ve/veya Anaflaktik/anaflaktoid raeaksiyonlar benzeri jeneralize histominoid (anafilaktoid) reaksiyonların (aynı zamanda yukarıdakine bakınız anaflaktik reaksiyonlar altında) görülmesi, bu ajanlar uygulanırken dikkate alınmalıdır.
Klinik çalışmalarda, 0.3-0.9 mg/kg rokuronyum bromür'ün hızlı bolus uygulamasını takiben ortalama plazma histamin düzeyinde sadece hafif bir artış gözlenmiştir.

Uzun süreli nöromüsküler blok
Nondepolarizan bloke edici ajanlara karşı en sık advers (ters) reaksiyonlar çeşit olarak, gerekli olan zaman diliminden daha sonrasına ilacın farmakolojik etkisinin sarkmasından oluşur. Bu iskelet kasları güçsüzlüğünden derin ve uzun süreli iskelet kasları paralizinin neden olduğu solunum yetmezliğine ya da apneye kadar çeşitlilik gösterir.

Miyopati
Miyopati; kortikosteroidler ile kombinasyon halinde yoğun bakım ünitesinde çeşitli nöromüsküler bloke edici ajanların kullanımı sonrasında bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.4).

Lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları
Hızlı sıralı anestezi indüksiyonu sırasında, özellikle hasta şuurunu daha tam olarak kaybetmemişse ve özellikle indüksiyon ajanı olarak propofol kullanıldığında, enjeksiyon yerinde ağrı olduğunu bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda enjeksiyona bağlı ağrı, propofol ile hızlı sıralı anestezi indüksiyonu yapılan hastaların %16'sında ve fentanil ve tiyopental ile hızlı sıralı anestezi indüksiyonu uygulanan hastaların %0.5'inde gözlenmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Doz aşımı ve nöromüsküler blokajın uzaması hallerinde, hastaya solunum desteği ve sedasyon verilmeye devam edilmelidir. Spontan nekahatın başlamasını takiben yeterli dozda bir asetilkolinesteraz inhibitörü (örneğin neostigmin, edrofonyum, piridostigmin) uygulanmalıdır. Asetilkolinesteraz inhibitörü ilaç uygulanması ESMERON'un nöromüsküler etkilerini geri döndüremiyorsa, spontan solunum oluşana dek ventilasyona devam edilmelidir. Tekrarlayan asetilkolinesteraz inhibitörü dozları tehlikeli olabilir.

Hayvan çalışmalarında sonuç olarak kardiyak kolapsa neden olan şiddetli kardiyovasküler fonksiyon depresyonu, 750 x ED_{90} dozu (135 mg/kg roküronyum bromür) uygulamasına dek görülmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Kas gevşeticiler, periferik etkili ajanlar. ATC kodu: M03AC09

Etkinin mekanizması:

ESMERON (roküronyum bromür), bu ilaç sınıfının (kürariform) tüm karakteristik farmakolojik etkilerine sahip etkisi hızlı başlayan, orta dereceli etkili non-depolarizan bir nöromüsküler bloke eden ajandır. Motor son plaktaki nikotinik kolinoseptörler için yarışarak etkisini göstermektedir. Bu etki, örneğin neostigmin, edrofonyum ve piridostigmin benzeri asetilkolinesteraz inhibitörleri tarafından antagonize edilmektedir.

Farmakodinamik etkiler:

İntravenöz anestezi sırasındaki ED_{90} (ulnar sinirin uyarılması karşı el başparmağının seğirme yanıtının %90 oranında baskılanması için gerekli olan doz) yaklaşık olarak 0.3 mg/kg roküronyum bromürdür. ED_{95} bebeklerde, erişkinler ve çocuklara göre daha azdır (sırasıyla, 0.25, 0,35 ve 0.40 mg/kg).

0.6 mg/kg roküronyum bromür ile elde edilen klinik süre (kontrol seğirme yüksekliğinin %25'inin spontan olarak geri gelmesine kadar geçen süre) 30-40 dakikadır. Toplam süre (kontrol seğirme yüksekliğinin %90'ının spontan olarak geri gelmesine kadar geçen süre) 50 dakikadır. 0.6 mg/kg roküronyum bromür bolus dozunu takiben seğirme yanıtının %25'den %75'düzeyine spontan olarak geri dönmesi için geçen ortalama süre 14 dakikadır. 0.3-0.45 mg/kg roküronyum bromür düzeyindeki daha düşük dozlarda etkinin başlaması daha yavaş ve etki süresi daha kısadır.

Rutin anestezi sırasında entübasyon:

0.6 mg/kg roküronyum bromür dozunun (intravenöz anestezi altında $2xED_{90}$) intravenöz uygulamasını takiben 60 saniye içerisinde neredeyse tüm hastalarda yeterli entübasyon koşulları sağlanmakta ve bunların %80'inde entübasyon koşulları en iyi olarak değerlendirilmektedir. Herhangi bir işlem için yeterli düzeyde genel kas paralizi 2 dakika içinde sağlanır. 0.45 mg/kg roküronyum bromür uygulamasını takiben 90 saniye sonra kabul edilebilir düzeyde entübasyon koşulları oluşmaktadır.

Hızlı sıralı indüksiyon:

Propofol veya fentanil/tiyopental anestezisi altında hızlı sıralı anestezi indüksiyonu sırasında, 1.0 mg/kg bromür düzeyindeki bir dozu takiben 60 saniye içerisinde hastaların sırasıyla %93 ve %96'sında yeterli entübasyon koşulları sağlanabilmektedir. Bunların %70'i en iyi olarak değerlendirilmektedir. Bu dozun klinik etki süresi 1 saate yaklaşmaktadır ve sürenin sonunda nöromüsküler blokaj güvenli bir şekilde geri döndürülebilmektedir. 0.6 mg/kg roküronyum bromür dozunu takiben, propofol veya fentanil/tiyopental ile hızlı sıralı indüksiyon tekniği sırasında hastaların sırasıyla %81 ve %75'inde 60 saniye içerisinde yeterli entübasyon koşulları elde edilebilmektedir.

Özel popülasyonlar:
Ortalama başlangıç zamanı bebeklerde ve çocuklarda 0.6 mg/kg roküronyum bromür dozunda, erişkinlerden biraz daha azdır. Gevşeme süresi ve uyanmaya kadar zamanı çocuklarda bebekler ve erişkinlere göre daha kısadır.
0.15 mg/kg roküronyum bromür düzeyindeki idame dozunun etki süresi enfluran ve izofluran anestezisi altındaki geriyatrik hastalarda ve karaciğer hastalığı ve/veya böbrek hastalığı olan hastalarda (yaklaşık 20 dakika), intravenöz anestezi altındaki boşaltım sistemi organı fonksiyon bozukluğu olan hastalara göre (yaklaşık 13 dakika) biraz daha uzun olmaktadır. Önerilen doz aralığında tekrarlayan idame dozlarında etki birikimi (etki süresindeki sürekli artış) gözlenmemiştir.

Yoğun bakım ünitesi:
Yoğun Bakım Birimi'ndeki sürekli infüzyondan sonra TOF (train-of-four) değerinin 0.7'ye yükselmesi için geçecek süre, nöromusküler blokun infüzyon sona erdiği zamanki derinliğine bağlıdır. 20 saat veya daha üzün süre devam eden sürekli infüzyondan sonda T_2'nin TOF stimülasyon düzeyine yükselmesiyle, TOF değerinin 0.7 saniyeye ulaşması arasında geçen yaklaşık medyan süre, çoğul organ yetersizlikleri olmayan hastalarda 1-5 saat arasında değişmek üzere yaklaşık 1.5 saat, çoğul organ yetersizlikleri olan hastalarda ise 1-25 saat arasında değişmek üzere 4 saattir.

Kardiyovasküler cerrahi:
Kardiyovasküler cerrahi hastalarında, 0.6 mg/kg ESMERON dozunu takiben maksimum blokajın başlaması sırasında görülen en yaygın kardiyovasküler değişiklikler, kalp atımında %9 düzeyine kadar hafif ve ortalama arteriyel kan basıncında kontrol değerlerine göre ortalama %16 oranında bir artıştır.

Kas gevşemesinin geri dönüşü:
T_2'ni yeniden ortaya çıkmasında ya da klinik iyileşmenin ilk belirtilerinde asetilkolinesteraz inhibitörlerinin (neostigmin, piridostigmin veya edrofonyum) uygulanması, ESMERON'un etkisini antagonize etmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler
Roküromyum bromür bolus dozunun intravenöz yoldan uygulanmasını takiben plazma konsantrasyon zaman grafiği üç eksponensiyel fazda ilerlemektedir. Normal erişkinlerde ortalama (%95 güvenlik aralığı) eliminasyon yarılanma ömrü 73 (66-80) saat, sabit koşullarda (görülen) dağılım hacmi 203 (193-214) ml/kg ve plazma klirensi 3.7 (3.5-3.9) ml/kg/dak düzeyindedir.
Kontrollü çalışmalardaki geriyatrik hastalarda ve böbrek bozukluğu olan hastalardaki plazma klirensi azalmış olmakla birlikte çoğu çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamaktadır. Karaciğer hastalığı olan hastalarda ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 30 dakika uzamakta ve ortalama plazma klirensi 1 ml/kg/dak'e kadar azalmaktadır.
Bebeklerde (3 ay-1 yıl), kararlı durum koşullarında dağılımın hacmi erişkinlere ve çocuklara (1-8 yıl) göre artmaktadır. Daha büyük çocuklarda (3-8 yaş); erişkinlere, daha küçük çocuklara ve bebeklere göre daha yüksek klirense ve daha kısa eliminasyon yarı-ömrüne (yaklaşık 20 dakika) doğru bir eğilim görülmektedir.
20 saat veya daha uzun süreyle mekanik ventilasyon sağlamak için sürekli infüzyon olarak uygulandığında ortalama eliminasyon yarılanma ömrü ve sabit koşullardaki ortalama dağılım

hacmi artış göstermektedir. Yapılan kontrollü çalışmalarda, (çoklu) organ yetmezliğinin nitelik ve kapsamına ve bireysel hasta özelliklerine bağlı olmak üzere hastalar arası büyük farklılıklar saptanmıştır. Çoklu organ yetmezliği olan hastalarda ortalama (± SS) eliminasyon yarılanma ömrü 21.5 (± 3.3) saat, durağan durumdaki dağılım hacmi 1.5 (± 0.8) l/kg ve plazma klirensi 2.1 (± 0.8) ml/kg/dak olarak saptanmıştır.
Roküronyum idrar ve safra yoluyla atılmaktadır. İdrar yoluyla atılım, 12-24 saat içerisinde % 40 düzeyine yaklaşmaktadır. Radyoaktif işaretlenmiş bir roküronyum bromür dozunun enjekte edilmesini takiben radyoaktif etiketin 9 gün sonra ortalama atılma oranı idrardan % 47 ve dışkıdan % 43 düzeyindedir. Yaklaşık %50'si ana bileşik olarak elde edilmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Klinik-dışı çalışmalardaki etkilerin yalnızca insanlardaki en yüksek maruziyeti aşan düzeylerde görülmesi, klinikte pek önem taşımadıklarını gösterir.
Yoğun bakım ünitesi hastasının karmaşık klinik durumunu taklit edebilecek uygun bir hayvan modeli mevcut değildir. Bu nedenle ESMERON'un Yoğun Bakım Ünitesinde mekanik ventilasyon sağlamak için kullanıldığında güvenliği büyük ölçüde klinik çalışmalarda elde edilen sonuçlara dayanmaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER
6.1 Yardımcı maddelerin listesi
ESMERON takip eden şu yardımcı maddeleri içerir; sodyum asetat, sodyum klorür, asetik asit, su. Hiçbir katkı maddesi eklenmemiştir.

6.2. Geçimsizlikler
Aşağıda belirtilen ilaçları içeren solüsyonlara ESMERON ilave edildiğinde fiziksel uyumsuzluk rapor edilmiştir: amfoterisin, amoksisilin, azatiyoprin, sefazolin, kloksasilin, deksametazon, diazepam, enoksimon, eritromisin, famotidin, furosemid, hidrokortizon sodyum süksinat, insülin, metaheksital, metilprednizolon, prednizolon sodyum süksinat, tiyopental, trimetoprim ve vankomisin. ESMERON Intralipid ile de geçimsizdir.
Esmeronun uyumlu olduğu belirtilen (bknz. Kullanım talimatı bölümü) solüsyonlar dışında başka solüsyon ya da ilaçla aynı torba ya da şırıngada karıştırılması önerilmemektedir.
ESMERON, uyumsuz olduğu belirlenmiş ya da uyumluluğu henüz ispatlanmamış başka ilaçlar için kullanılmış infüzyon hattı yoluyla verilmek zorunda ise, bu infüzyon yolunun tam olarak yıkanması (örneğin %0.9 NaCl) ile önemlidir.

6.3. Raf ömrü
ESMERON'un raf ömrü, öngörülen koşullar altında muhafaza edilmesi koşuluyla (bkz. Özel Saklama Koşulları) 36 aydır. Karton ve flakon etiketi üzerinde belirtilen tarih son kullanım tarihidir; bu ESMERON'un son olarak kullanılabileceği tarihtir. ESMERON herhangi bir koruyucu madde ihtiva etmediğinden solüsyon flakon açıldıktan hemen sonra tüketilmelidir.
İnfüzyon sıvıları ile (bakınız bölüm 6.6) seyreltmeden sonra; kimyasal ve fiziksel kullanım-içinde stabilitesi 72 saat için 30 °C'de gösterilmiştir. Mikrobiyolojik bir bakış açısından; seyreltik ürün derhal kullanılmalıdır. Eğer derhal kullanılmazsa, kullanım-içinde saklama zamanları ve koşulları kullanımdan önce kullanıcının/yöneticinin sorumluluğundadır ve, seyreltme kontrollü ve onaylanmış aseptik koşullarda gerçekleşmediyse, 2 - 8 °C arasında 24 saatten fazla olamaz.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
Buzdolabında, 2° ile 8°C arasında muhafaza edilmelidir. Buzdolabı dışında, 30°C'ye kadar, maksimum 12 hafta muhafaza edilebilmektedir. Ürün bir kez çıkarıldıktan sonra tekrar buzdolabına konamaz. Saklama süresi raf ömrünü geçemez.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
ESMERON 50 mg/5 ml
Beher 50 mg roküronyum bromür ihtiva eden 5 flakonluk ambalaj.
Beher 50 mg roküronyum bromür ihtiva eden 10 flakonluk ambalaj.

ESMERON 100 mg/10 ml
Beher 100 mg roküronyum bromür ihtiva eden 10 flakonluk ambalaj.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Aşağıda belirtilen infüzyon sıvılarıyla uyumluluk çalışmaları gerçekleştirilmiştir. 0.5 mg/ml ve 2.0 mg/ml düzeyindeki nominal konsantrasyonlarda ESMERON'un şu ilaçlarla uyumlu olduğu gösterilmiştir: % 0.9 NaCl, %5 dekstroz, Salin (tuzlu su) içinde %5 dekstroz, enjeksiyon için steril su, Ringer Laktat ve Haemaccel.

Uygulamaya karıştırmadan hemen sonra başlanmalı ve 24 saat içerisinde tamamlanmalıdır. Kullanılmamış solüsyonlar atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ
Schering-Plough Tıbbi Ürünler Tic. A.Ş.
Yıldırım Oğuz Göker Cad.
Maya Plaza, 34335
Akatlar-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
110/52

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLENME TARİHİ
20.07.2001

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ