Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Esmeron® 10 mg/ml Injektionslösung

Rocuroniumbromid

Rahmen technisch bedingt

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Esmeron und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Esmeron beachten?
3. Wie ist Esmeron anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Esmeron aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Zusätzliche Informationen für Fachkreise

1. Was ist Esmeron und wofür wird es angewendet?

Esmeron ist ein Muskelrelaxans.

Esmeron ist indiziert als ein Hilfsmittel bei der Allgemeinnarkose zur Erleichterung der endotrachealen Intubation bei der routinemäßigen Intubation und zur Relaxation der Skelettmuskulatur während operativer Eingriffe bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten (von Reifgeborenen bis Jugendlichen [0 bis <18 Jahre]). Bei Erwachsenen kann Esmeron auch als Alternative zu Suxamethonium zur Erleichterung der endotrachealen Intubation bei der Blitzeinleitung angewendet werden, vor allem dann, wenn Suxamethonium kontraindiziert ist.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Esmeron beachten?

Esmeron darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie allergisch gegen Rocuronium oder Bromid oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile sind.
- wenn eine künstliche Beatmung bei Ihnen unmöglich ist.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Esmeron bei Ihnen angewendet wird.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Esmeron ist erforderlich bei:
- Überempfindlichkeit gegenüber anderen Muskelrelaxanzien.
- Neuromuskulären Erkrankungen, insbesondere Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom und vorausgegangener Poliomyelitis.
- maligner Hyperthermie in der Vorgeschichte (plötzlich auftretendes Fieber mit Herzrasen, erhöhter Atemfrequenz, Muskelsteifigkeit, Muskelschmerzen und/oder Muskelschwäche).

Muskelrelaxanzien sollten nur von erfahrenen Ärzten, die mit den Wirkungen von Muskelrelaxanzien und den geeigneten Methoden des Monitorings der neuromuskulären Funktion vertraut sind, oder unter deren Aufsicht angewendet werden.

Da Esmeron eine Lähmung der Atemmuskulatur bewirkt, ist bei Patienten, die dieses Arzneimittel erhalten, eine künstliche Beatmung bis zum Wiedereintritt einer ausreichenden Spontanatmung unerlässlich. Wie bei allen Muskelrelaxanzien ist es wichtig, Intubationsschwierigkeiten – insbesondere bei der Blitzeinleitung – einzukalkulieren. Wenn infolge von Intubationsschwierigkeiten eine klinische Notwendigkeit zur sofortigen Aufhebung einer Rocuronium-induzierten Blockade besteht, sollte die Anwendung von Sugammadex in Erwägung gezogen werden.

Wie auch bei anderen Muskelrelaxanzien, wurde unter Esmeron über eine Restcurarisierung berichtet. Um Komplikationen durch eine Restcurarisierung zu vermeiden, sollten die Patienten erst nach ausreichender Rückbildung der neuromuskulären Blockade extubiert werden. Geriatrische Patienten (ab 65 Jahren) können ein erhöhtes Risiko für eine neuromuskuläre Restblockade haben. Weitere Faktoren, die eine Restcurarisierung nach Extubation in der postoperativen Phase verursachen können (wie Arzneimittel-Wechselwirkungen oder der Zustand des Patienten), sollten ebenfalls berücksichtigt werden. Falls nicht routinemäßig angewendet, sollte der Einsatz von Sugammadex oder einer anderen die Blockade aufhebenden Substanz erwogen werden; dies gilt besonders in Fällen mit erhöhtem Risiko für eine Restcurarisierung.

Nach Verabreichung von Muskelrelaxanzien können anaphylaktische Reaktionen auftreten. Es sollten stets Vorsichtsmaßnahmen zur Behandlung derartiger Reaktionen getroffen werden, insbesondere wenn bereits früher anaphylaktische Reaktionen auf Muskelrelaxanzien aufgetreten sind, da über allergische Kreuzreaktionen bei Muskelrelaxanzien berichtet wurde.

Über den Gebrauch von Esmeron bei Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Erkrankung liegt nur eine begrenzte Anzahl von Daten vor.

Über den Gebrauch von Esmeron in Dosen von mehr als 0,6 mg/kg Rocuroniumbromid bei Patienten, die sich eines intrakraniellen neurochirurgischen Eingriffs unterziehen, liegen keine Daten vor.

Es liegen keine ausreichenden Daten über Esmeron vor, um Empfehlungen für eine Anwendung auf Intensivstationen zu geben. Im Allgemeinen wurde nach Langzeitanwendung von Muskelrelaxanzien auf der Intensivstation eine verlängerte Paralyse und/oder Skelettmuskelschwäche beobachtet. Um eine mögliche Verlängerung der neuromuskulären Blockade und/oder Überdosierung zu vermeiden, wird ein fortlaufendes Monitoring der neuromuskulären Funktion während der Anwendung von Muskelrelaxanzien dringend empfohlen. Esmeron lähmt die Atem- und Skelettmuskulatur, ohne das Bewusstsein zu beeinträchtigen. Deshalb darf es erst nach Gabe hypnotisch wirkender Pharmaka angewendet werden. Soweit erforderlich sollte eine ausreichende Analgesie gewährleistet sein.

Nach Intubation mit Suxamethonium sollte Esmeron erst verabreicht werden, nachdem der Patient sich von der durch Suxamethonium hervorgerufenen neuromuskulären Blockade klinisch erholt hat.

Folgende Zustände können die Pharmakokinetik und/oder Pharmakodynamik von Esmeron beeinflussen:

Erkrankungen der Leber und/oder der Gallenwege und Niereninsuffizienz
Da Rocuroniumbromid im Urin und über die Galle ausgeschieden wird, sollte es bei Patienten mit klinisch signifikanten Leber- und/oder Gallenwegserkrankungen und/oder Niereninsuffizienz mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei diesen Patientengruppen wurde eine verlängerte Wirkungsdauer mit Dosen von 0,6 mg/kg Rocuroniumbromid beobachtet.

Verlängerte Kreislaufzeit
Zustände, die mit einer verlängerten Kreislaufzeit einhergehen wie etwa kardiovaskuläre Erkrankungen, hohes Alter oder Ödemstatus mit einem vergrößerten Verteilungsvolumen, können zu einem verlangsamten Wirkungseintritt beitragen. Bedingt durch die herabgesetzte Plasmaclearance kann auch die Wirkungsdauer verlängert sein.

Neuromuskuläre Erkrankungen
Wie andere Muskelrelaxanzien sollte Esmeron bei Patienten mit neuromuskulärer Erkrankung oder nach Poliomyelitis nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden, da Ausmaß und Art der Reaktion auf Muskelrelaxanzien in diesen Fällen erheblich variieren kann. Bei Patienten mit Myasthenia gravis oder mit myasthenischem Syndrom (Lambert-Eaton) können kleine Dosen Esmeron eine starke Wirkung hervorrufen. Daher sollte Esmeron bei diesen Patienten entsprechend der Reizantwort dosiert werden.

Hypothermie
Bei Operationen unter Hypothermie ist die neuromuskuläre Blockade von Esmeron verstärkt und die Wirkungsdauer verlängert.

Adipositas
Wie bei anderen Muskelrelaxanzien kann es unter Esmeron bei adipösen Patienten zu einer Verlängerung der Wirkung und der Spontanerholung kommen, wenn die Dosis basierend auf dem tatsächlichen Körpergewicht berechnet wird.

Verbrennungen
Patienten mit Verbrennungen können eine Resistenz gegen nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien entwickeln. Es wird empfohlen, entsprechend der Reizantwort zu dosieren.

Zustände, die die Wirkungen von Esmeron steigern können
Hypokaliämie (z. B. nach starkem Erbrechen, Diarrhoe und Therapie mit Diuretika), Hypermagnesiämie, Hypokalzämie (nach Massivtransfusionen), Hypoproteinämie, Dehydratation, Azidose, Hyperkapnie, Kachexie.

Schwere Störungen im Elektrolythaushalt, veränderter Blut-pH-Wert oder Dehydratation sollten daher möglichst behandelt werden.

Anwendung von Esmeron zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Von folgenden Arzneimitteln wurde ein Einfluss auf Wirkungsstärke und/oder Wirkungsdauer nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien nachgewiesen:

Steigerung der Wirkung von Esmeron
- Halogenierte Inhalationsanästhetika verstärken die neuromuskuläre Blockade von Esmeron. Dieser Effekt macht sich nur bei Verwendung von Erhaltungsdosen bemerkbar (siehe auch Abschnitt 3). Auch die Aufhebung der neuromuskulären Blockade durch Acetylcholinesterase-Inhibitoren könnte unterdrückt werden.
- Nach Intubation mit Suxamethonium (siehe oben „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Esmeron ist erforderlich bei“).
- Langzeitanwendung von Esmeron in Kombination mit Kortikosteroiden auf der Intensivstation kann zu einer verlängerten neuromuskulären Blockade oder Myopathie führen. Daher sollte Esmeron bei Patienten, die gleichzeitig Kortikosteroide erhalten, so kurz wie möglich verwendet werden (siehe Abschnitt 4).
- weitere Arzneimittel:
  - Antibiotika: Aminoglykoside, Lincosamide und Polypeptid-Antibiotika, Acylamino-Penicilline.
  - Diuretika, Chinidin und sein Isomer Chinin, Magnesiumsalze, Kalziumkanalblocker, Lithiumsalze, Lokalanästhetika (Lidocain intravenös, Bupivacain epidural) und kurzfristige Verabreichung von Phenytoin oder Betablockern.

Nach postoperativer Verabreichung von Aminoglykosiden, Lincosamiden, Polypeptiden, Acylamino-Penicillinen, Chinidin, Chinin und Magnesiumsalzen kann es zur Recurarisierung kommen.

Die Aufhebung einer durch Muskelrelaxanzien hervorgerufenen neuromuskulären Blockade kann bei Patientinnen, die Magnesiumsulfat zur Behandlung einer Gestose erhalten, gehemmt oder unzureichend sein, da Magnesiumsalze die neuromuskuläre Blockade verstärken. Daher sollte bei diesen Patientinnen die Esmeron-Dosis reduziert und sorgfältig entsprechend der Reizantwort angepasst werden.

Abschwächung der Wirkung von Esmeron
- Verabreichung von Neostigmin oder Pyridostigmin.
- Vorherige chronische Verabreichung von Phenytoin oder Carbamazepin.

Unterschiedliche Wirkung auf Esmeron
- Die Kombination anderer nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien mit Esmeron kann zu einer Abschwächung oder Verstärkung der neuromuskulären Blockade führen, je nachdem in welcher Reihenfolge verabreicht und welches Muskelrelaxanz verwendet wird.
- Die Gabe von Suxamethonium nach Verabreichung von Esmeron kann die neuromuskuläre Blockade von Esmeron verstärken oder abschwächen.

Wirkung von Esmeron auf andere Arzneimittel
Bei gleichzeitiger Gabe von Esmeron und Lidocain kann die Wirkung von Lidocain schneller eintreten.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine speziellen Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Die oben genannten Wechselwirkungen bei Erwachsenen und die besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (siehe Abschnitt 4.4) sollten auch bei pädiatrischen Patienten beachtet werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme/Anwendung von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Für Rocuroniumbromid liegen bis auf die Exposition bei einer Sectio caesarea keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Fragen Sie daher Ihren Arzt um Rat, bevor Ihnen Esmeron verabreicht wird.

Der Einsatz von Esmeron bei Kaiserschnitt-Patientinnen hat sich als sicher erwiesen und hatte keine nachteiligen Folgen für die Neugeborenen.

Es ist nicht bekannt, ob Esmeron in die Muttermilch übertritt. In Tierstudien fanden sich unbedeutende Mengen von Esmeron in der Muttermilch. Esmeron sollte stillenden Frauen nur dann verabreicht werden, wenn es der behandelnde Arzt nach Risikoabwägung für indiziert hält.
Nach Verabreichung dieses Arzneimittels sollte in den folgenden 6 Stunden nicht gestillt werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Da Esmeron als ein Hilfsmittel bei Allgemeinnarkosen eingesetzt wird, sollten die nach einer Allgemeinnarkose üblichen Vorsichtsmaßnahmen bei ambulanten Patienten ergriffen werden.

Esmeron enthält Natrium

Dieses Produkt enthält 1,64 mg Natrium pro ml. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

3. Wie ist Esmeron anzuwenden?

Wie andere Muskelrelaxanzien sollte Esmeron nur von erfahrenen Ärzten, die mit der Wirkung und Anwendung dieser Arzneimittel vertraut sind, oder unter deren Aufsicht verabreicht werden.

Dosierung

Wie bei anderen Muskelrelaxanzien sollte die Dosis von Esmeron auf jeden Patienten individuell abgestimmt werden. Bei Festlegung der Dosis sollten die Art der Narkose, die voraussichtliche Dauer des operativen Eingriffs, die Art der Sedierung, die erwartete Dauer der künstlichen Beatmung, die möglichen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und der Zustand des Patienten berücksichtigt werden.

Die Anwendung eines geeigneten neuromuskulären Monitorings zur Beurteilung der neuromuskulären Funktion wird empfohlen.

Inhalationsanästhetika verstärken die Esmeron-induzierte neuromuskuläre Blockade. Diese Wirkungsverstärkung wird im Narkoseverlauf klinisch relevant, wenn die Inhalationsanästhetika im Gewebe die für diese Wechselwirkung notwendige Konzentration erreicht haben. Demzufolge sollten im Verlauf lang dauernder Eingriffe (länger als eine Stunde) unter Inhalationsanästhesie Dosisanpassungen vorgenommen werden, indem kleinere Erhaltungsdosen von Esmeron in größeren Abständen verabreicht werden oder die Infusionsgeschwindigkeit von Esmeron verringert wird (siehe auch „Bei Anwendung von Esmeron mit anderen Arzneimitteln“ in Abschnitt 2).

Anwendung bei Erwachsenen
Für Erwachsene können die folgenden Dosierungsempfehlungen als allgemeine Richtlinie für eine endotracheale Intubation und eine Muskelrelaxation während kurz bis lang dauernder operativer Eingriffe dienen.

Endotracheale Intubation
Die Standard-Intubationsdosis bei einer routinemäßigen Anästhesie beträgt 0,6 mg/kg Rocuroniumbromid. Zur Erleichterung der endotrachealen Intubation bei der Blitzeinleitung wird eine Dosis von 1,0 mg/kg Rocuroniumbromid empfohlen. Zur Blitzeinleitung bei einer Sectio caesarea wird eine Dosis von 0,6 mg/kg Rocuroniumbromid empfohlen, da eine Dosis von 1,0 mg/kg Rocuroniumbromid für diese Patientengruppe nicht untersucht wurde. Wenn eine Dosis von 0,6 mg/kg Rocuroniumbromid zur Blitzeinleitung verabreicht wird, wird empfohlen, den Patienten 80-90 Sekunden nach Verabreichung von Rocuroniumbromid zu intubieren.

Höhere Dosierung
Bei operativen Eingriffen wurden Initialdosen von bis zu 2 mg/kg Rocuroniumbromid verabreicht, ohne dass unerwünschte kardiovaskuläre Nebenwirkungen aufgetreten sind. Bei Anwendung dieser hohen Dosen ist die Anschlagszeit verkürzt und die Wirkungsdauer verlängert (siehe Abschnitt 7.1.1).

Erhaltungsdosis
Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 0,15 mg/kg Rocuroniumbromid. Bei lang dauernder Inhalationsanästhesie sollten die Erhaltungsdosen auf 0,075–0,1 mg/kg Rocuroniumbromid reduziert werden. Die Erhaltungsdosen sollten vorzugsweise dann verabreicht werden, wenn die Reizantwort wieder 25 % des initialen Kontrollwertes erreicht hat.

Dauerinfusion
Wenn Rocuroniumbromid als Dauerinfusion verabreicht wird, wird empfohlen, eine Initialdosis von 0,6 mg/kg Rocuroniumbromid zu verabreichen und die Dauerinfusion einzuleiten, sobald sich die neuromuskuläre Blockade zu erholen beginnt. Die Infusionsgeschwindigkeit sollte dabei so gewählt werden, dass 10 % der initialen Reizantwort oder ein bis zwei Reizantworten bei der Train-Of-Four-Stimulation erhalten bleiben. Bei Erwachsenen beträgt die erforderliche Infusionsgeschwindigkeit zur Erhaltung dieser neuromuskulären Blockade unter intravenöser Anästhesie 0,3–0,6 mg/kg/h Rocuroniumbromid und unter Inhalationsanästhesie 0,3–0,4 mg/kg/h Rocuroniumbromid. Ein kontinuierliches Monitoring der neuromuskulären Funktion ist notwendig, da je nach Patient und verwendetem Narkoseverfahren unterschiedliche Infusionsgeschwindigkeiten erforderlich sind.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen
Als Intubationsdosis bei einer routinemäßigen Anästhesie und als Erhaltungsdosis werden für Neugeborene im Alter von 0–27 Tagen, Säuglinge im Alter von 28 Tagen – 2 Monaten, Säuglinge und Kleinkinder im Alter von 3–23 Monaten, Kinder im Alter von 2–11 Jahren und Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren ähnliche Dosierungen wie für Erwachsene empfohlen.

Allerdings ist die Wirkungsdauer der einzeln verabreichten Intubationsdosis bei Neugeborenen und Kleinkindern länger als bei Kindern.

Bei Dauerinfusion gelten für pädiatrische Patienten, außer für Kinder (2–11 Jahre), dieselben Infusionsgeschwindigkeiten wie für Erwachsene. Für Kinder im Alter von 2–11 Jahren können höhere Infusionsgeschwindigkeiten erforderlich sein.
Demnach wird für Kinder (2–11 Jahre) die gleiche initiale Infusionsgeschwindigkeit wie für Erwachsene empfohlen; anschließend sollte die Infusionsgeschwindigkeit so angepasst werden, dass 10 % der initialen Reizantwort oder ein bis zwei Reizantworten bei der Train-Of-Four-Stimulation während des Eingriffs erhalten bleiben.

Die Erfahrung mit der Anwendung von Rocuroniumbromid zur Blitzeinleitung bei pädiatrischen Patienten ist begrenzt. Rocuroniumbromid wird daher nicht zur Erleichterung der endotrachealen Intubation bei der Blitzeinleitung pädiatrischer Patienten empfohlen.

Geriatrische Patienten
Die Standard-Intubationsdosis bei geriatrischen Patienten beträgt 0,6 mg/kg Rocuroniumbromid. Die Wirkungsdauer dieser Dosis kann länger sein als bei Patienten unter 65 Jahren. Unabhängig vom verwendeten Narkoseverfahren beträgt die Erhaltungsdosis für diese Patienten 0,075–0,1 mg/kg Rocuroniumbromid und die Infusionsgeschwindigkeit 0,3–0,4 mg/kg/h Rocuroniumbromid (siehe auch Abschnitt 2).

Übergewichtige und adipöse Patienten
Bei übergewichtigen oder adipösen Patienten (Patienten mit einem Körpergewicht von 30 % oder mehr über dem Idealgewicht) sollten die Dosen unter Berücksichtigung des Idealgewichts reduziert werden.

Art der Anwendung

Esmeron wird intravenös verabreicht, und zwar entweder als Bolusinjektion oder als Dauerinfusion (siehe Abschnitt 7.2.1).

Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung und verlängerten neuromuskulären Blockade sollte der Patient künstlich weiterbeatmet und sediert werden. Es bestehen zwei Möglichkeiten für die Aufhebung der neuromuskulären Blockade: (1) Bei Erwachsenen kann Sugammadex zur Aufhebung einer tiefen neuromuskulären Blockade angewendet werden. Die zu verabreichende Dosis von Sugammadex hängt von der Tiefe der neuromuskulären Blockade ab. (2) Es kann ein Acetylcholinesterase-Inhibitor (z. B. Neostigmin, Edrophonium, Pyridostigmin) oder Sugammadex angewendet werden, sobald die Spontanerholung einsetzt. Das gewählte Arzneimittel sollte in ausreichender Dosis verabreicht werden. Falls trotz der Verabreichung eines Acetylcholinesterase-Inhibitors die neuromuskulären Effekte von Esmeron nicht aufgehoben werden, muss die Beatmung fortgesetzt werden bis die Spontanatmung wieder einsetzt. Wiederholte Gaben von Acetylcholinesterase-Inhibitoren können gefährlich sein.

In Tierstudien trat eine schwere Depression der Herz-Kreislauf-Funktion, die schließlich zum Herzversagen führte, erst dann ein, wenn kumulative Dosen von 750 x ED_{90} (135 mg/kg Rocuroniumbromid) gegeben wurden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Rahmen technisch bedingt

Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Schmerzen/Reaktionen an der Injektionsstelle, Veränderungen der Vitalzeichen und eine verlängerte neuromuskuläre Blockade. Am häufigsten nach der Markteinführung gemeldete Nebenwirkungen sind anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen und damit verbundene Symptome. Siehe auch die nach der Tabelle angeführten Erklärungen.

Systemorganklasse (MedDRA Version 8.1)	Bevorzugte Termini[a]	
	Gelegentlich/Selten[b] (<1/100, >1/10.000)	Sehr selten[b] (<1/10.000)
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion, anaphylaktischer Schock, anaphylaktoider Schock
Erkrankungen des Nervensystems		Schlaffe Lähmung
Herzerkrankungen	Tachykardie	

Systemorganklasse (MedDRA Version 8.1)	Bevorzugte Termini[a]	
	Gelegentlich/Selten[b] (<1/100, >1/10.000)	Sehr selten[b] (<1/10.000)
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Kreislaufkollaps und Schock, Hautrötung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Bronchospasmus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Angioneurotisches Ödem, Urtikaria, Ausschlag, erythematöser Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelschwäche[c]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Arzneimittel wirkungslos, Arzneimittelwirkung/ therapeutischer Effekt vermindert, Arzneimittelwirkung/ therapeutischer Effekt erhöht, Schmerzen an der Injektionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle	Gesichtsödeme
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Verlängerte neuromuskuläre Blockade, verzögerte Erholung von der Narkose	Atemwegskomplikationen bei der Narkose
Herzerkrankungen	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätz-bar): Schwerer, allergisch bedingter Krampf (Spasmus) der Herzkranzgefäße (Kounis-Syndrom), der zu Brustschmerzen (Angina) oder einem Herzinfarkt (Myokardinfarkt) führt	

[a] Die Häufigkeiten wurden basierend auf Postmarketingberichten und Literaturangaben geschätzt.
[b] Postmarketingdaten können keine genauen Zahlen zur Häufigkeit liefern. Daher gibt es nur zwei anstelle von fünf Häufigkeitskategorien.
[c] Nach Langzeitanwendung auf der Intensivstation.

Anaphylaxie
Schwere anaphylaktische Reaktionen auf Muskelrelaxanzien einschließlich Esmeron wurden sehr selten berichtet. Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen sind: Bronchospasmus, kardiovaskuläre Veränderungen (z. B. Hypotonie, Tachykardie, Kreislaufkollaps und -schock) und Veränderungen der Haut (z. B. Angioödem, Urtikaria). Diese Reaktionen waren in manchen Fällen tödlich. Da die Reaktionen sehr schwerwiegend sein können, sollte immer mit dem Auftreten gerechnet und die nötigen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Da Muskelrelaxanzien sowohl lokal an der Injektionsstelle als auch systemisch eine Histaminfreisetzung bewirken können, sollte bei Anwendung dieser Arzneimittel immer die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass Juckreiz und erythematöse Reaktionen an der Injektionsstelle und/oder generalisierte histaminoide (anaphylaktoide) Reaktionen auftreten (siehe auch anaphylaktische Reaktionen oben).

In klinischen Studien wurde nach rascher Bolusgabe von 0,3–0,9 mg/kg Rocuroniumbromid nur ein geringfügiger Anstieg der mittleren Plasmahistaminspiegel beobachtet.

Verlängerte neuromuskuläre Blockade
Die häufigste Nebenwirkung nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien ist die Verlängerung der pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels über die benötigte Zeitspanne hinaus. Sie kann von einer Skelettmuskelschwäche bis hin zu einer starken und lang dauernden Skelettmuskellähmung mit Ateminsuffizienz oder Apnoe reichen.

Reaktionen an der Injektionsstelle
Von Injektionsschmerzen bei der Blitzeinleitung wurde berichtet, besonders wenn der Patient das Bewusstsein noch nicht verloren hat und insbesondere wenn Propofol bei der Einleitung angewendet wurde. In klinischen Studien wurde Injektionsschmerz bei 16 % der Patienten beobachtet, die einer Blitzeinleitung unter Propofol unterzogen wurden, und bei weniger als 0,5 % der Patienten mit einer Blitzeinleitung unter Fentanyl/Thiopental.

Kinder und Jugendliche
Eine Meta-Analyse von 11 klinischen Studien an pädiatrischen Patienten (n=704) mit Rocuroniumbromid (bis zu 1 mg/kg) zeigte, dass Tachykardie mit einer Häufigkeit von 1,4 % als Nebenwirkung auftrat.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzeigen.
Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Esmeron aufzubewahren?

Esmeron darf nach Ablauf des auf dem Etikett der Durchstechflasche und auf der Faltschachtel angegebenen Verfalldatums nicht mehr verwendet werden.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Im Kühlschrank lagern (2–8 °C). Das Arzneimittel kann maximal 12 Wochen bei 8–30 °C aufbewahrt werden. Das Arzneimittel soll nach Entnahme aus dem Kühlschrank nicht wieder im Kühlschrank eingelagert werden. Die Aufbewahrungsdauer darf die Dauer der Haltbarkeit nicht überschreiten.

Da Esmeron kein Konservierungsmittel enthält, sollte die Lösung sofort nach Öffnen der Durchstechflasche verwendet werden. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Esmeron enthält
- Der Wirkstoff ist: Rocuroniumbromid (1 ml Injektionslösung enthält 10 mg Rocuroniumbromid).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Wasser für Injektionszwecke, Natriumchlorid, Essigsäure (98 %) und Natriumacetat (zur pH-Einstellung).
  Es wurde kein Konservierungsmittel hinzugefügt.

Inhalt der Packung
- Packung mit 10 Durchstechflaschen mit je 5 ml Injektionslösung
- Packung mit 60 Durchstechflaschen mit je 5 ml Injektionslösung
- Packung mit 10 Durchstechflaschen mit je 10 ml Injektionslösung
- Packung mit 20 Durchstechflaschen mit je 10 ml Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Der Gummistopfen der Durchstechflasche enthält kein Latex.

Pharmazeutischer Unternehmer und Importeur
Einfuhr, Umpackung und Vertrieb: kohlpharma GmbH, Im Holzhau 8, 66663 Merzig

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im März 2020.

7. Zusätzliche Informationen für Fachkreise

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt.

7.1 Pharmakologische Eigenschaften

7.1.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe (ATC-Code)

Muskelrelaxanzien, peripher wirkende Mittel
ATC-Code: M03A C09

Wirkmechanismus

Esmeron (Rocuroniumbromid) ist ein mittellang wirkendes, nicht-depolarisierendes Muskelrelaxanz mit raschem Wirkungseintritt, das alle typischen pharmakologischen Wirkungen dieser Arzneimittelklasse (curarewirksame Gruppe) besitzt. Es hat eine kompetitive Wirkung im Bereich der cholinergen Nikotin-Rezeptoren an der motorischen Endplatte. Dieser Effekt wird durch Acetylcholinesterase-Inhibitoren wie Neostigmin, Edrophonium und Pyridostigmin antagonisiert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die ED_{90} (die erforderliche Dosis, um eine Reizantwort des Daumens nach Stimulation des Nervus ulnaris zu 90 % zu unterdrücken) bei intravenöser Anästhesie liegt bei ungefähr 0,3 mg/kg Rocuroniumbromid. Die ED_{95} bei Kleinkindern ist niedriger als bei Erwachsenen und Kindern (0,25 mg/kg, 0,35 mg/kg bzw. 0,40 mg/kg).

Die klinische Wirkungsdauer (Zeitraum bis zur Spontanerholung auf 25 % der initialen Reizantwort) beträgt bei 0,6 mg/kg Rocuroniumbromid 30–40 Minuten. Die Gesamtwirkungsdauer (Zeitraum bis zur Spontanerholung auf 90 % der initialen Reizantwort) beläuft sich auf 50 Minuten. Die mittlere Dauer der Spontanerholung der Reizantwort von 25 auf 75 % (Erholungsindex) beträgt nach einer Bolusdosis von 0,6 mg/kg Rocuroniumbromid 14 Minuten. Bei niedrigeren Dosen von 0,3–0,45 mg/kg Rocuroniumbromid (1–1,5 x ED_{90}) ist die Zeit bis zum Wirkungseintritt verzögert und die Wirkungsdauer verkürzt. Bei hohen Dosen von 2 mg/kg beträgt die Wirkungsdauer 110 Minuten.

Intubation bei einer routinemäßigen Anästhesie

Innerhalb von 60 Sekunden nach intravenöser Gabe von 0,6 mg/kg Rocuroniumbromid (2 x ED_{90} unter intravenöser Anästhesie) bestehen bei fast allen Patienten geeignete Bedingungen für die Intubation, bei 80 % sind die Intubationsbedingungen ausgezeichnet. Innerhalb von 2 Minuten ist eine für alle Anwendungsgebiete ausreichende allgemeine Muskelrelaxation erreicht. Nach Verabreichung von 0,45 mg/kg Rocuroniumbromid bestehen nach 90 Sekunden akzeptable Bedingungen für die Intubation.

Blitzeinleitung

In klinischen Untersuchungen wurden bei einer Blitzeinleitung mit 1,0 mg/kg Rocuroniumbromid bei gleichzeitiger Anwendung mit Propofol oder Fentanyl/Thiopental geeignete Intubationsbedingungen innerhalb von 60 Sekunden bei 93 % bzw. 96 % der Patienten festgestellt. Die klinische Wirkungsdauer nach dieser Dosis beträgt bis zu einer Stunde; innerhalb dieser Zeit kann die neuromuskuläre Blockade sicher antagonisiert werden. Mit einer Dosis von 0,6 mg/kg Rocuroniumbromid wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Propofol oder Fentanyl/Thiopental geeignete Intubationsbedingungen innerhalb von 60 Sekunden bei 81 % bzw. bei 75 % der Patienten erreicht.

Kinder und Jugendliche

Bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern ist die mittlere Anschlagzeit bei einer Intubationsdosis von 0,6 mg/kg geringfügig kürzer als bei Erwachsenen. Ein Vergleich der pädiatrischen Altersgruppen zeigte, dass die mittlere Anschlagzeit bei Neugeborenen und Jugendlichen (1,0 Minuten) geringfügig länger ist als bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern (0,4, 0,6 bzw. 0,8 Minuten). Die Dauer der Blockade und die Zeit bis zur Erholung sind bei Kindern in der Regel kürzer als bei Säuglingen und Erwachsenen. Ein Vergleich der pädiatrischen Altersgruppen zeigte, dass die mittlere Zeit bis zum Wiedererlangen von T_3 bei Neugeborenen und Säuglingen (56,7 bzw. 60,7 Minuten) im Vergleich zu Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen (45,4, 37,6 bzw. 42,9 Minuten) verlängert war.

Mittlere Anschlagzeit (Standardabweichung) und klinische Wirkungsdauer nach initialer Intubationsdosis* mit 0,6 mg/kg Rocuronium unter Anästhesierung mit Sevofluran/ Lachgas und Isofluran/ Lachgas (zur Erhaltung), nach Altersgruppe (pädiatrische Patienten), PP Gruppe

	Zeit bis zur maximalen Blockade** (Minuten)	Zeit bis zum Wiedererlangen von T3** (Minuten)
Neugeborene im Alter von 0–27 Tagen n=10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
Säuglinge im Alter von 28 Tagen – 2 Monaten n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52)
Säuglinge und Kleinkinder im Alter von 3–23 Monaten n=28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n=27
Kinder im Alter von 2–11 Jahren n=34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren n=31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n=30

* Rocuronium-Dosis innerhalb von 5 Sekunden verabreicht
** Berechnet ab Ende der Verabreichung der Rocuronium-Intubationsdosis

Geriatrische Patienten und Patienten mit Erkrankungen der Leber und/oder der Gallenwege und/oder Niereninsuffizienz

Bei geriatrischen Patienten und bei Patienten mit Lebererkrankungen und/oder Nierenerkrankungen ist die mittlere klinische Wirkungsdauer nach Erhaltungsdosen von 0,15 mg/kg Rocuroniumbromid unter Enfluran- oder Isofluran-Narkose etwas länger (ungefähr 20 Minuten) als bei Patienten ohne Beeinträchtigung von exkretorischen Organfunktionen unter intravenöser Anästhesie (ungefähr 13 Minuten; siehe Abschnitt 3). Ein kumulativer Effekt (progressiver Anstieg der Wirkungsdauer) bei wiederholter Erhaltungsdosis in der empfohlenen Höhe wurde nicht beobachtet.

Kardiovaskuläre Operationen

Bei Patienten, bei denen eine kardiovaskuläre Operation vorgesehen ist, treten die häufigsten kardiovaskulären Veränderungen bei Eintritt der maximalen Blockade nach 0,6–0,9 mg/kg Rocuroniumbromid auf. Diese Veränderungen umfassen eine leichte, klinisch unbedeutende Zunahme der Herzfrequenz um bis zu 9 % und einen Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks um bis zu 16 % der Kontrollwerte.

Aufhebung der neuromuskulären Blockade

Die Wirkung von Rocuronium kann entweder durch Sugammadex oder durch Acetylcholinesterase-Inhibitoren (Neostigmin, Pyridostigmin oder Edrophonium) aufgehoben werden. Sugammadex kann zur routinemäßigen Aufhebung (zwischen 1-2 Post-Tetanic Counts und Wiederauftreten von T_2) oder zur sofortigen Aufhebung angewendet werden. Acetylcholinesterase-Inhibitoren können erst bei Wiederauftreten von T_2 oder bei den ersten Anzeichen einer klinischen Erholung angewendet werden.

7.1.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Rocuronium wird im Urin und der Galle ausgeschieden. Die Exkretion im Urin erreicht 40 % innerhalb 12–24 Stunden. Nach Injektion einer radioaktiv markierten Dosis von Rocuroniumbromid betrug die Exkretion der markierten Substanz im Durchschnitt 47 % im Urin und 43 % in den Faeces nach 9 Tagen. Ungefähr 50 % wurde als Muttersubstanz nachgewiesen.

Erwachsene Patienten, geriatrische Patienten und Patienten mit Erkrankungen der Leber und/oder der Gallenwege und/oder Niereninsuffizienz

Pharmakokinetischer Parameter	Erwachsene Patienten			Geriatrische Patienten (siehe Abschnitt 3)
	Normale Nieren- und Leberfunktion#	Niereninsuffizienz	Lebererkrankungen#	
Clearance (ml/kg/min)	3,7	2,3	2,6	3,4
Verteilungsvolumen pro kg Körpergewicht im Steady State (ml/kg)	203	281	240	221
$T_{½}$ß-Eliminationshalbwertszeit (min)	73 *	125	101 *	91

* = harmonisches Mittel
# = Ergebnisse der Meta-Analyse

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Rocuroniumbromid in pädiatrischen Patienten (n=146) im Alter von 0 bis 17 Jahren wurde mittels einer Populationsanalyse der gepoolten pharmakokinetischen Daten von zwei klinischen Studien unter Narkose mit Sevofluran (Einleitung) und Isofluran/Lachgas (Aufrechterhaltung) ermittelt. Alle pharmakokinetischen Parameter verhielten sich linear proportional zum Körpergewicht, was sich in der über alle Altersgruppen gleichen Clearance (l/h/kg) widerspiegelt. Das Verteilungsvolumen im Steady State (l/kg) und die $T_{½}$ß-Eliminationshalbwertszeit (h) nehmen mit dem Alter (Jahre) ab. Die pharmakokinetischen Parameter bei typischen pädiatrischen Patienten jeder Altersgruppe sind im Folgenden zusammengefasst:

Geschätzte pharmakokinetische Parameter (Mittelwerte [Standardabweichung]) von Rocuroniumbromid bei typischen pädiatrischen Patienten unter Anästhesierung mit Sevofluran/ Lachgas (zur Induktion) und Isofluran/ Lachgas (zur Erhaltung)

Pharmakokinetische Parameter	Patienten-Altersklasse				
	Reifgeborene im Alter von 0–27 Tagen	Säuglinge im Alter von 28 Tagen – 2 Monaten	Säuglinge und Kleinkinder im Alter von 3–23 Monaten	Kinder im Alter von 2–11 Jahren	Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren
Clearance (l/kg/h)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Verteilungsvolumen (l/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
$T_{½}$ß-Eliminationshalbwertszeit (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

7.1.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bezüglich akuter Toxizität sind aus präklinischen Untersuchungen keine zusätzlichen Informationen bekannt, die nicht bereits in anderen Abschnitten der Gebrauchsinformation beschrieben sind.

In Studien zur subakuten Toxizität erhielten Katzen und Hunde zweimal pro Woche über einen Zeitraum von 4 Wochen intravenös verabreichte Dosen Rocuroniumbromid von 37 x ED_{90} bzw. 60 x ED_{90}. Unerwartete Todesfälle traten bei drei von sieben Hunden mit einer Dosis von 60 x ED_{90} (10,8 mg pro kg Körpergewicht) auf. Die Todesursache konnte nicht geklärt werden, doch wird angenommen, dass sie mit Wechselwirkungen zwischen der Rocuroniumbromid-Behandlung und den experimentellen Verfahren und/ oder der instrumentellen Behandlung und Anästhesie zusammenhing.

Zur chronischen Toxizität von Rocuroniumbromid wurden keine Studien durchgeführt.

Mutagenitätsstudien in vivo und in vitro ergaben kein mutagenes Potenzial von Rocuroniumbromid.

Karzinogenitätsstudien wurden mit Rocuroniumbromid nicht durchgeführt.

Studien mit subpharmakologischen, intravenös verabreichten Dosen Rocuroniumbromid bei Ratten während der Organogenese ergaben keine Hinweise auf embryonale Letalität, teratologische Veränderungen oder Wachstumshemmung der Feten. Esmeron passiert bei der Ratte die Plazenta in begrenztem Ausmaß und ist in geringen Mengen in der Milch zu finden.

7.2 Pharmazeutische Angaben

7.2.1 Inkompatibilitäten

Physikalische Inkompatibilitäten bestehen für Esmeron, wenn es Lösungen mit folgenden Arzneimitteln zugesetzt wird: Amoxicillin, Amphotericin, Azathioprin, Cefazolin, Cloxacillin, Dexamethason, Diazepam, Enoximon, Erythromycin, Famotidin, Furosemid, Hydrocortison-Natriumsuccinat, Insulin, Intralipid, Methohexiton, Methylprednisolon, Prednisolon-Natriumsuccinat, Thiopental, Trimethoprim und Vancomycin.

Esmeron erwies sich in einer Konzentration von bis zu 2 mg/ml Rocuroniumbromid als physikalisch kompatibel mit den folgenden Infusionslösungen: 0,9%ige Natriumchlorid-Lösung, 5%ige Glucose-Lösung, 5 % Glucose in 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung, Ringer-Laktat-Lösung und Haemaccel 35.

Wird Esmeron über denselben Infusionsschlauch verabreicht wie Arzneimittel, deren Inkompatibilität mit Esmeron bekannt ist oder deren Kompatibilität mit Esmeron nicht nachgewiesen ist, ist es wichtig, dass der Infusionsschlauch zwischen der Verabreichung von Esmeron und der Verabreichung solcher Arzneimittel ausreichend gespült wird (z. B. mit 0,9%iger Kochsalzlösung).

7.2.2 Dauer der Haltbarkeit

Bei vorgeschriebener Lagerung beträgt die Haltbarkeit von Esmeron 3 Jahre. Da Esmeron kein Konservierungsmittel enthält, sollte die Lösung sofort nach Öffnen der Durchstechflasche verwendet werden.

Die chemische und physikalische Stabilität der mit einer Infusionslösung verdünnten Lösung (siehe Abschnitt 7.2.1) wurde für 72 Stunden bei 30 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen Lagerungsdauer und -bedingungen der verdünnten Lösung bis zum Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders. Sie liegen normalerweise bei bis zu 24 Stunden bei 2 bis 8 °C, es sei denn die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

7.3 Inhaber der Zulassung

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

7.4 Datum der Erteilung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung 02. Februar 2017

7.5 Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

® Esmeron ist eine eingetragene Marke der Merck Sharp & Dohme B.V.