

UPUTSTVO ZA LEK

Esmeron[®], 50 mg/5 mL, rastvor za injekciju/infuziju

rokuronijum-bromid

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru anesteziologu.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru anesteziologu. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Esmeron i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Esmeron
3. Kako se primenjuje lek Esmeron
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Esmeron
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Esmeron i čemu je namenjen

Lek Esmeron pripada grupi lekova koji se nazivaju *mišićni relaksansi*.

Mišićni relaksansi se koriste tokom operacije kao deo opšte anestezije. Kada se operišete Vaši mišići moraju biti potpuno relaksirani (opušteni). Ovo olakšava hirurgu da izvede operaciju.

Normalno, Vaši nervi šalju poruke zvane *impulsi* do Vaših mišića. Lek Esmeron deluje tako što blokira ove impulse, tako da se mišići relaksiraju. Zbog toga što se mišići potrebni za disanje takođe relaksiraju, biće Vam potrebna pomoć pri disanju (*veštačko disanje*) tokom i posle Vaše operacije sve dok ne budete mogli da dišete sami.

Tokom operacije dejstvo mišićnog relaksansa se stalno proverava i ako je to neophodno može se dodati još leka. Na kraju operacije efekti Esmerona nestaju i Vi možete početi da dišete sami. Nekada Vam anesteziolog može dati drugi lek da se ovo ubrza.

Esmeron, takođe, može da se koristi u jedinicama intenzivne nege da bi Vaši mišići bili relaksirani.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Esmeron

Lek Esmeron ne smete primati:

- **Ukoliko ste alergični** (*preosetljivi*) na rokuronijum, bromidni jon ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).

→ **Obavestite Vašeg anesteziologa ukoliko se ovo odnosi na Vas.**

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom anesteziologom pre primene ovog leka:

- ukoliko ste alergični na **mišićne relaksanse**
- ukoliko ste imali oboljenje **bubrega, srca, jetre ili žučne kese**
- ukoliko ste imali bolesti koje utiču na **nerve i mišiće**
- ukoliko patite od **zadržavanja tečnosti** (*edema*).

→ **Obavestite Vašeg anesteziologa ukoliko se bilo šta od navedenog odnosi na Vas.**

Neka zdravstvena stanja mogu uticati na to kako Esmeron deluje. Na primer:

- nizak nivo kalcijuma u krvi
- nizak nivo kalijuma u krvi
- visok nivo magnezijuma u krvi
- nizak nivo proteina u krvi
- previše ugljen-dioksida u krvi
- intenzivan gubitak tečnosti iz organizma, npr. u toku bolesti, dijareje (proliva) ili znojenja
- ubrzano i duboko disanje dovodi do smanjenja ugljen-dioksida u krvi (*alkaloza*)
- opšte loše zdravstveno stanje
- opekotine
- prekomerna telesna težina (*gojaznost*)
- veoma niska temperatura tela (*hipotermija*)

Ako patite od bilo kog od ovih stanja, Vaš anesteziolog će to uzeti u obzir prilikom određivanja odgovarajuće doze leka Esmeron za Vas.

Deca i stariji

Esmeron se može koristiti kod dece (od novorođenčadi do adolescenata) i kod starijih, ali Vaš anesteziolog prvo treba da proceni Vaša prethodna oboljenja.

Drugi lekovi i Esmeron

→ **Obavestite Vašeg anesteziologa ukoliko uzimate**, donedavno ste uzimali **bilo koje druge lekove**, uključujući lekove ili biljne lekove ili preparate dobijene bez lekarskog recepta. Esmeron može da utiče na dejstvo drugih lekova ili drugi lekovi mogu uticati na dejstvo leka Esmeron.

Lekovi koji pojačavaju dejstvo leka Esmeron:

- neki **antibiotici**
- neki lekovi za **srčana oboljenja** ili **povišen krvni pritisak** (*diuretici, blokatori kalcijumovih kanala, beta-blokatori i hinidin*)
- neki **antiinflamatorni** lekovi (lekovi za lečenje zapaljenskih stanja, *kortikosteroidi*)
- neki lekovi koji se koriste za lečenje **manično depresivnih oboljenja** (*bipolarnih poremećaja ponašanja*)
- **solii magnezijuma**
- neki lekovi koji se koriste za lečenje **malariae**

Lekovi koji smanjuju dejstvo leka Esmeron:

- neki lekovi za lečenje **epilepsije**
- **kalcijum-hlorid** i **kalijum-hlorid**
- neki **inhibitori proteaze** pod nazivom gabeksat i ulinastatin

Dodatno, pre ili tokom operacije možete primiti lekove koji mogu uticati na dejstvo leka Esmeron. Ovo uključuje neke anestetike, druge mišićne relaksanse, lekove kao što je fenitoin i lekove koji vrše reverziju dejstva leka Esmeron. Lek Esmeron može uticati na brže dejstvo nekih anestetika. Vaš anesteziolog će ovo uzeti u obzir prilikom odlučivanja o odgovarajućoj dozi leka za Vas.

Trudnoća, dojenje i plodnost

→ **Obavestite Vašeg anesteziologa ukoliko ste trudni ili mislite da ste trudni ili ukoliko dojite.**

Vaš anesteziolog Vam može dati lek Esmeron ali se prethodno morate posavetovati sa lekarom. Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem anesteziologu ili drugom lekaru za savet pre nego što uzmete ovaj lek. Esmeron Vam može biti dat ukoliko imate carski rez.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Nemojte voziti niti upravljati mašinama sve dok Vam Vaš lekar ne kaže da je to bezbedno. Esmeron se daje kao deo opšte anestezije, i zato se možete osećati umorno, slabo i možete osećati vrtoglavicu određeno vreme nakon primene leka. Vaš anesteziolog će Vas posavetovati koliko dugo je verovatno da ovi efekti traju.

Lek Esmeron sadrži natrijum.

1 mL rastvora sadrži 0,07 mmol (1,64 mg) natrijuma, odnosno suštinski je bez natrijuma.

U slučaju primene doze koja sadrži veću količinu natrijuma (više od 1 mmol natrijuma po dozi), savetuje se poseban oprez kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

3. Kako se primenjuje lek Esmeron

Doziranje

Vaš anesteziolog će odrediti dozu leka Esmeron koja Vam je potrebna na osnovu:

- vrste anestezije
- očekivanog vremena trajanja operacije
- drugih lekova koje primate
- Vašeg zdravstvenog stanja.

Uobičajena doza je 0,6 mg po kilogramu telesne mase, a dejstvo traje 30-40 minuta.

Način primene

Esmeron će Vam biti dat od strane Vašeg anesteziologa. Esmeron se daje kao intravenska (u venu) injekcija. Primenjuje se kao pojedinačna injekcija ili kontinuirana infuzija (kap po kap).

Ako ste primili više leka Esmeron nego što treba

Pošto će anesteziolog pažljivo pratiti Vaše stanje tokom operacije, malo je verovatno da ćete primiti previše leka Esmeron. Međutim, ako se to dogodi, veštačko disanje će se nastaviti sve dok ponovo ne budete mogli da dišete sami. Vi ćete biti sve vreme uspavani dok se ovo dešava.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek. Ukoliko se ova neželjena dejstva ispolje dok ste pod uticajem anestezije, njih će primetiti i zbrinuti Vaš anesteziolog.

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek)

- smanjeno ili povećano dejstvo leka
- produženo trajanje dejstva leka
- snižen krvni pritisak
- ubrzan rad srca
- bol na mestu primene injekcije.

Veoma retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek)

- alergijske reakcije (*reakcije preosetljivosti*), (kao što su teškoće pri disanju, kolaps cirkulacije i šok)
- zviždanje u grudima zbog sužavanja disajnih puteva (bronhospazam)
- mišićna slabost ili smanjen mišićni tonus
- iznenadna groznica sa brzim otkucajem srca, brzo disanje i ukočenost, bol i/ili slabost u mišićima
- oticanje, osip ili crvenilo kože
- dugotrajna mišićna disfunkcija obično primećena kod istovremene primene leka Esmeron i kortikosteroida u jedinicama intenzivne nege (steroidna miopatija)

Ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu:

→ **Recite Vašem anesteziologu ili drugom lekaru.**

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Esmeron

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Esmeron posle isteka roka upotrebe naznačenog spoljašnjem pakovanju nakon „Važi do:”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvanje u frižideru

Lek čuvati u frižideru na temperaturi od 2 °C do 8 °C na tamnom mestu i upotrebiti u okviru roka upotrebe naznačenog na pakovanju.

Čuvanje van frižidera

Lek može da se čuva van frižidera na temperaturi do 30 °C maksimalno 12 nedelja, nakon čega ga treba odbaciti. Lek ne treba vraćati u frižider ako je čuvan van frižidera. Ne treba skladištiti lek kome je istekao rok upotrebe.

Pošto lek Esmeron ne sadrži konzervans, rastvor treba koristiti neposredno po otvaranju bočice.

Posle rastvaranja sa infuzionim tečnostima, pokazana je hemijska i fizička stabilnost u toku 72 sata na sobnoj temperaturi zaštićeno od svetlosti. Sa mikrobiološke tačke gledišta pripremljeni rastvor treba upotrebiti odmah. Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika i ne bi trebalo da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako rastvaranje nije izvedeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju baciti u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Esmeron

- Aktivna supstanca: rokuronijum-bromid.
Jedan mL rastvora za injekciju/infuziju sadrži 10 mg rokuronijum-bromida.
- Pomoćne supstance: natrijum-acetat (E262) (za podešavanje pH); natrijum-hlorid; sirćetna kiselina, glacijalna (E260) (za podešavanje pH); voda za injekcije. Ne sadrži konzervanse.

Kako izgleda lek Esmeron i sadržaj pakovanja

Bistar, bezbojan do svetlo žuto/smeđ rastvor praktično bez prisustva vidljivih čestica.

Bezbojna staklena bočica (staklo tip I) sa gumenim čepom sive boje preko kojeg se nalazi „flip-off” zatvarač (aluminijumski prsten sa plastičnim poklopcem).

Gumeni čep na bočici ne sadrži lateks.

5 mL rastvora u staklenoj bočici sa gumenim čepom, 10 staklenih bočica u kutiji.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole

MERCK SHARP & DOHME D.O.O.

Omladinskih brigada 90a/1400, Beograd-Novi Beograd

Proizvođač:

N.V. ORGANON

Kloosterstraat 6, Oss, Holandija

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Jun, 2017.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

515-01-03565-16-001 od 01.06.2017.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA

Terapijske indikacije

Esmeron je indikovano kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata (od donesenih novorođenčadi do adolescenata [od 0 do < 18 godina]) kao dodatak opštoj anesteziji za olakšavanje trahealne intubacije tokom rutinskog uvođenja u anesteziju i za obezbeđenje relaksacije skeletne muskulature tokom hirurške intervencije. Takođe, kod odraslih, lek Esmeron je indikovano za olakšavanje trahealne intubacije tokom brzog uvođenja u anesteziju i kao dodatak u jedinicama intenzivne nege (JIN), za olakšavanje intubacije i mehaničke ventilacije.

Doziranje i način primene

Doziranje

Kao i drugi neuromuskularni blokatori, lek Esmeron treba da bude primenjivan od strane, ili pod nadzorom, kliničara sa iskustvom, koji poznaju dejstvo i upotrebu ovih lekova.

Kao i kod svih drugih neuromuskularnih blokatora, doziranje leka Esmeron treba da bude individualno za svakog pacijenta. Pri određivanju doze treba uzeti u obzir vrstu anestezije, očekivano trajanje hirurške intervencije, način sedacije i očekivano trajanje mehaničke ventilacije, moguću interakciju sa drugim lekovima koji se primenjuju istovremeno i stanje pacijenta.

Korišćenje adekvatne tehnike neuromuskularnog monitoringa se preporučuje za praćenje neuromuskularnog bloka i oporavka.

Inhalacioni anestetici pojačavaju neuromuskularni blok leka Esmeron. Ovo pojačavanje, međutim, postaje klinički relevantno tokom anestezije kada inhalacioni anestetici dostignu koncentracije u tkivima potrebne za ovu interakciju. Shodno tome, prilagođavanje doze leka Esmeron treba izvesti primenom manjih doza za održavanje u redim intervalima ili sporijom infuzijom tokom dugotrajnih procedura (dužih od 1 sata) pod inhalacionom anestezijom (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Kod odraslih pacijenata sledeće preporuke za doziranje mogu služiti kao opšte smernice za trahealnu intubaciju i mišićnu relaksaciju tokom hirurških procedura kratkog do dugog trajanja i za upotrebu u jedinicama intenzivne nege.

Hirurške procedure

Trahealna intubacija

Standardna doza za intubaciju tokom rutinske anestezije je 0,6 mg/kg rokuronijum-bromida, nakon koje se adekvatni uslovi za intubaciju uspostavljaju unutar 60 sekundi kod skoro svih pacijenata. Doza od 1,0 mg/kg rokuronijum-bromida se preporučuje za olakšavanje trahealne intubacije tokom brzog uvođenja u anesteziju, nakon koje se adekvatni uslovi za intubaciju uspostavljaju unutar 60 sekundi kod skoro svih pacijenata. Ako se doza od 0,6 mg/kg rokuronijum-bromida koristi za brzo uvođenje u anesteziju, preporučuje se da se pacijent intubira 90 sekundi nakon primene rokuronijum-bromida.

Za upotrebu rokuronijum-bromida tokom brzog uvođenja u anesteziju kod pacijentkinja koje se podvrgavaju carskom rezu videti odeljak *Plodnost, trudnoća i dojenje*.

Veće doze

Ako postoji razlog za odabir većih doza kod pojedinih pacijenata, na osnovu kliničkih studija nema pokazatelja da su početne doze do 2 mg/kg rokuronijum-bromida povezane sa povećanjem učestalosti ili ozbiljnošću kardiovaskularnih efekata. Upotreba ovih visokih doza rokuronijum-bromida skraćuje vreme početka, a produžava vreme trajanja dejstva (videti odeljak *Farmakodinamski podaci Sažetka karakteristika leka*).

Doza održavanja

Preporučena doza održavanja je 0,15 mg/kg rokuronijum-bromida; u slučaju dugotrajne inhalacione anestezije, ovo treba smanjiti na 0,075-0,1 mg/kg rokuronijum-bromida. Doze održavanja najbolje je dati kada se amplituda trzaja vrati na 25% u odnosu na kontrolnu vrednost ili kada su prisutna 2 do 3 odgovora na niz od 4 stimulacije (engl. *train of four*, TOF).

Kontinuirana infuzija

Ako se rokuronijum-bromid primenjuje putem kontinuirane infuzije, preporučuje se da se primeni početna doza od 0,6 mg/kg rokuronijum-bromida i kada pacijent počne da se oporavlja od neuromuskularnog bloka, da se počne sa primenom putem infuzije. Brzina infuzije treba da se prilagodi tako da se amplituda trzaja održava na 10% u odnosu na kontrolnu vrednost ili da se održi 1 do 2 odgovora na niz od 4 stimulacije. Kod odraslih pod intravenskom anestezijom, brzina infuzije potrebna za održavanje neuromuskularnog bloka na ovom nivou je u rasponu od 0,3 do 0,6 mg/kg/h (300-600 mikrograma/kg/h) i pod inhalacionom anestezijom brzina infuzije je u rasponu od 0,3 do 0,4 mg/kg/h. Kontinuirani monitoring neuromuskularnog bloka se preporučuje pošto potrebna brzina infuzije varira od pacijenta do pacijenta i u zavisnosti od metode anestezije koja se primenjuje.

Pedijatrijska populacija

Za novorođenčad (0-27 dana), odojčad (28 dana - 2 meseca), mlađu decu (3-23 meseca), decu (2-11 godina) i adolescente (12-17 godina) preporučene doze za intubaciju tokom rutinske anestezije i doze održavanja su slične onima kod odraslih.

Međutim, trajanje delovanja pojedinačne doze za intubaciju će biti duže kod novorođenčadi i odojčadi nego kod dece (videti odeljak *Farmakodinamski podaci Sažetka karakteristika leka*).

Za kontinuiranu infuziju u pedijatriji, brzine infuzije, sa izuzetkom dece uzrasta od 2 do 11 godina, su iste kao za odrasle. Za decu starosti od 2 do 11 godina, može biti neophodna veća brzina infuzije.

Prema tome, za decu (2-11 godina) se preporučuju iste početne brzine infuzije kao za odrasle i treba je prilagoditi da se amplituda trzaja održava na 10% u odnosu na kontrolnu vrednost ili da se održava 1 do 2 odgovora na niz od 4 stimulacije tokom procedure.

Iskustvo sa rokuronijum-bromidom kod brze sekvencijalne indukcije kod pedijatrijskih pacijenata je ograničeno. Rokuronijum-bromid se, stoga, ne preporučuje za olakšavanje uslova za trahealnu intubaciju tokom brze sekvencijalne indukcije kod pedijatrijskih pacijenata.

Gerijatrijski pacijenti i pacijenti sa oboljenjem jetre i/ili bilijarnog trakta i/ili renalnom insuficijencijom

Standardna doza za intubaciju, za starije pacijente i pacijente sa oboljenjem jetre i/ili bilijarnog trakta i/ili renalnom insuficijencijom, tokom rutinske anestezije je 0,6 mg/kg rokuronijum-bromida. Potrebno je razmotriti primenu doze od 0,6 mg/kg za brzo uvođenje u anesteziju kod pacijenata kod kojih se očekuje produženo trajanje dejstva. Bez obzira na tehniku anestezije koja se koristi, preporučena doza održavanja kod ovih pacijenata je 0,075-0,1 mg/kg rokuronijum-bromida, a preporučena brzina infuzije je 0,3-0,4 mg/kg/h. Videti odeljak *Kontinuirana infuzija*. Takođe videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*.

Pacijenti sa prekomernom telesnom masom i gojazni pacijenti

Kada se koristi kod pacijenata sa prekomernom telesnom masom ili gojaznih pacijenata (po definiciji to su pacijenti čija je telesna masa za 30% ili više veća od idealne telesne mase), doze treba smanjiti uzimajući u obzir idealnu telesnu masu.

Procedure u jedinicama intenzivne nege (JIN)

Trahealna intubacija

Za trahealnu intubaciju treba koristiti iste doze koje su navedene kod hirurških procedura.

Doze održavanja

Preporučuje se početna udarna doza od 0,6 mg/kg rokuronijum-bromida praćena kontinuiranom infuzijom čim se amplituda trzaja vrati na 10% ili se ponovo javi 1 do 2 odgovora na niz od 4 stimulacije. Doziranje uvek treba da bude titrirano prema efektu kod svakog pacijenta ponaosob. Preporučena početna brzina infuzije za održavanje neuromuskularnog bloka od 80-90% (1 do 2 trzaja na TOF stimulaciju) kod odraslih pacijenata je 0,3 do 0,6 mg/kg/h tokom prvog sata primene, a koju treba smanjiti tokom sledećih 6 - 12 sati, prema individualnom odgovoru. Nakon toga, zahtevi za individualnom dozom ostaju relativno konstantni.

Utvrđeno je da postoji velika varijabilnost u brzinama infuzije na sat među pacijentima u kontrolisanim kliničkim studijama, sa srednjim brzinama infuzije na sat u rasponu od 0,2-0,5 mg/kg/h u zavisnosti od prirode i stepena insuficijencije organa, pratećih lekova u terapiji i individualnih karakteristika pacijenata. Da bi se obezbedila optimalna individualna kontrola pacijenta, izričito se preporučuje monitoring neuromuskularne transmisije. Ispitivana je primena do 7 dana.

Posebne populacije

Rokuronijum se ne preporučuje za olakšavanje mehaničke ventilacije u JIN kod pedijatrijskih i gerijatrijskih pacijenata zbog nedostatka podataka o bezbednosti i efikasnosti.

Način primene

Esmeron se primenjuje intravenski kao bolus injekcija ili kao kontinuirana infuzija (videti odeljak *Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)*).

Kontraindikacije

Preosetljivost na rokuronijum ili bromidni jon ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pošto lek Esmeron prouzrokuje paralizu respiratorne muskulature, ventilatorna podrška je obavezna za pacijente koji su primili ovaj lek sve dok se ponovo ne uspostavi adekvatno spontano disanje. Kao i kod svih drugih neuromišićnih relaksanasa, važno je predvideti otežanu intubaciju, naročito kada se primenjuje tehnika brzog uvođenja u anesteziju.

Kao i kod drugih neuromišićnih relaksanasa, i kod leka Esmeron je zabeležena rezidualna neuromuskularna blokada. Da bi se sprečile komplikacije koje su rezultat rezidualnog neuromuskularnog bloka, preporučuje se da se pacijent ekstubira tek kada se dovoljno oporavi od neuromuskularnog bloka. Gerijatrijski pacijenti (65 godina i stariji) mogu biti pod povećanim rizikom od neuromuskularnog bloka. Treba voditi računa i o drugim faktorima koji bi mogli prouzrokovati rezidualnu neuromuskularnu blokadu posle ekstubacije u postoperativnom periodu (kao što su interakcije lekova ili stanje pacijenta). Treba razmotriti korišćenje sredstava za reverziju (kupiranje) dejstva (kao što su sugamadeks ili inhibitori acetilholinesteraze) ako to već nije deo standardne kliničke prakse, naročito u slučajevima kada postoji veća verovatnoća pojave rezidualne neuromuskularne blokade.

Zabeležena je visoka stopa ukrštenih alergijskih reakcija između lekova koji pripadaju grupi neuromišićnih blokatora. Stoga je potrebno, ako je moguće, pre primene leka Esmeron, isključiti postojanje preosetljivosti na druge neuromišićne blokatore. Esmeron se, kod pacijenata kod kojih se sumnja na postojanje reakcije preosetljivosti, treba koristiti samo ako je apsolutno neophodno. Pacijente kod kojih se javi reakcija preosetljivosti dok su pod dejstvom opšte anestezije treba naknadno testirati kako bi se utvrdilo da li su preosetljivi na ostale neuromišićne blokatore.

Rokuronijum može povećati brzinu srčanog rada.

Uopšteno, nakon dugotrajne upotrebe neuromišićnih relaksanasa u jedinicama intenzivne nege zabeležena je produžena paraliza i/ili slabost skeletne muskulature. Da bi se sprečilo moguće produženje neuromuskularnog bloka i/ili predoziranje veoma je bitno da se vrši monitoring neuromišićne transmisije tokom korišćenja neuromišićnih blokatora. Kao dodatak tome, pacijenti treba da dobiju adekvatnu analgeziju i sedaciju. Šta više, neuromišićne blokatore treba da titrira do željenog efekta za svakog pacijenta pojedinačno iskusni kliničar koji je upoznat sa njihovim dejstvima i tehnikama adekvatnog neuromuskularnog monitoringa, ili da nadgleda primenu ovih lekova.

Često se javlja miopatija posle dugotrajne primene nedepolarizujućih neuromišićnih blokatora u jedinicama intenzivne nege u kombinaciji sa kortikosteroidnom terapijom. Stoga, kod pacijenata koji dobijaju i neuromišićne relaksanse i kortikosteroide, period korišćenja neuromišićnih relaksanasa treba da bude ograničen što je više moguće.

Ako se sukcinilholin koristi za intubaciju, primena leka Esmeron treba da bude odložena dok se pacijent klinički ne oporavi od neuromuskularnog bloka indukovano sukcinilholinom.

Sledeća stanja mogu da utiču na farmakokinetiku i/ili farmakodinamiku leka Esmeron:

Oboljenja jetre i/ili bilijarnog trakta i bubrežna insuficijencija

Zbog toga što se rokuronijum izlučuje i putem žuči i putem urina, treba oprezno da se koristi kod pacijenata sa klinički značajnim oboljenjima jetre i/ili bilijarnog trakta i/ili bubrežnom insuficijencijom. Kod ovih grupa pacijenata zapaženo je produženo trajanje dejstva pri dozama od 0,6 mg/kg rokuronijum-bromida.

Produženo cirkulatorno vreme

Stanja povezana sa produženim cirkulatornim vremenom kao što su kardiovaskularne bolesti, starost, edematozno stanje koje uzrokuje povećani volumen distribucije, mogu doprineti sporijem početku dejstva. Trajanje dejstva može takođe biti produženo zbog smanjenog klirensa iz plazme.

Neuromišićno oboljenje

Kao i druge neuromišićne relaksanse, Esmeron treba koristiti sa ekstremnim oprezom kod pacijenata sa neuromišićnim oboljenjem, ili posle poliomijelitisa pošto odgovor na neuromišićne relaksanse može biti značajno izmenjen u ovim slučajevima. Jačina i smer ovog izmenjenog odgovora mogu veoma varirati. Kod pacijenata sa miastenijom gravis ili miasteničnim (*Eaton-Lamber*) sindromom, male doze leka Esmeron mogu imati veoma izražene efekte i dozu leka Esmeron treba titrirati do postizanja adekvatnog odgovora.

Hipotermija

Kod operacija u hipotermiji, efekt neuromuskularne blokade leka Esmeron je povećan, a trajanje je produženo.

Gojaznost

Kao i drugi neuromišićni relaksansi, Esmeron može ispoljiti produženo trajanje dejstva i produžen spontani oporavak kod gojaznih pacijenata, kada se date doze izračunavaju prema stvarnoj telesnoj masi.

Opekotine

Poznato je da se kod pacijenata sa opekotinama može razviti rezistencija na nedepolarizujuće neuromišićne relaksanse. Preporučuje se da se doza titrira prema odgovoru.

Stanja koja mogu pojačati efekte leka Esmeron

Hipokalemija (npr. posle obilnog povraćanja, dijareje i terapije diureticima), hipermagnezemija, hipokalcemija (posle masivnih transfuzija), hipoproteinemija, dehidracija, acidoza, hiperkapnija, kaheksija.

Stoga je neophodno, kada je to moguće, korigovati teški poremećaj elektrolita, izmenjenu pH vrednost krvi ili dehidraciju.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po mililitru, odnosno suštinski je bez natrijuma.

U slučaju primene doze koja sadrži veću količinu natrijuma (više od 1 mmol natrijuma po dozi), savetuje se poseban oprez kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Sledeći lekovi utiču na jačinu i/ili dužinu dejstva nedepolarizujućih neuromišićnih relaksanasa:

Efekat drugih lekova na Esmeron

Pojačan efekat:

- Halogenizovani inhalacioni anestetici pojačavaju neuromuskularni blok prouzrokovan lekom Esmeron. Efekt postaje očigledan tek sa dozama održavanja (videti odeljak *Doziranje i način primene*). Oporavak od bloka sa antiholinesteraznim inhibitorima (reverzija) bi, takođe, mogao biti inhibiran.
- Posle intubacije sukcinilholinom (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).
- Dugotrajna istovremena upotreba kortikosteroida i leka Esmeron u jedinicama intenzivne nege može dovesti do produženog trajanja neuromuskularnog bloka ili miopatije (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *Neželjena dejstva*).

Drugi lekovi:

- antibiotici: aminoglikozidi, linkozamidi i polipeptidni antibiotici, acilamino-penicilinski antibiotici.
- diuretici, hinidin i njegov izomer hinin, soli magnezijuma, blokatori kalcijumskih kanala, soli litijuma, lokalni anestetici (lidokain i.v., bupivakain epiduralno) i akutna primena fenitoina ili β -blokatora.

Rekurarizacija se može javiti posle postoperativne primene aminoglikozida, linkozamida, polipeptidnih i acilamino-penicilinskih antibiotika, hinidina, hinina i soli magnezijuma (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Smanjen efekat:

- Prethodna hronična primena fenitoina ili karbamazepina.
- Kalcijum-hlorid, kalijum-hlorid.
- Inhibitori proteolitičkih enzima (gabeksat, ulinastatin).

Promenljiv efekat:

- Primena drugih nedepolarizujućih neuromišićnih relaksanasa u kombinaciji sa lekom Esmeron može dovesti do smanjenja ili pojačanja neuromuskularnog bloka, u zavisnosti od redosleda davanja i korišćenog neuromišićnog relaksansa.
- Sukcinilholin, dat posle primene leka Esmeron, može proizvesti pojačanje ili smanjenje njegovog dejstva kao neuromišićnog relaksansa.

Efekat leka Esmeron na druge lekove

Esmeron kombinovan sa lidokainom može dovesti do bržeg nastanka dejstva lidokaina.

Pedijatrijska populacija

Nisu sprovedena zvanična ispitivanja interakcija. Gore navedene interakcije kod odraslih pacijenata i posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*) koja se odnose na njih takođe je potrebno uzeti u obzir kod pedijatrijskih pacijenata.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Za rokuronijum-bromid nema dostupnih kliničkih podataka o uticaju na trudnoću. Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva vezana za trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj. Potreban je oprez kada se lek Esmeron propisuje trudnici.

Carski rez

Kod pacijentkinja koje se podvrgavaju carskom rezu, lek Esmeron se može koristiti kao deo tehnike brzog uvođenja u anesteziju, pod uslovom da se ne očekuju nikakve teškoće prilikom intubacije i da je dovoljna doza anestetika primenjena ili posle olakšane intubacije sukcinilholinom. Međutim, može se desiti da Esmeron, u dozi od 0,6 mg/kg, ne dovede do adekvatnih uslova za intubaciju do 90 sekundi nakon primene. Pokazalo se da je ova doza bezbedna za porodilje koje se podvrgavaju carskom rezu. Esmeron ne utiče na Apgar skor, fetalni mišićni tonus ili kardiorespiratornu adaptaciju. Iz uzoraka krvi iz pupčane vrpce se jasno vidi da je prolaz rokuronijum-bromida kroz placentu veoma mali, što ne može izazvati nikakav vidljiv klinički štetan efekat kod novorođenčeta.

Napomena 1: doze od 1,0 mg/kg su istraživane tokom brzog uvođenja u anesteziju, ali ne kod pacijentkinja koje se podvrgavaju carskom rezu. Stoga se samo doza od 0,6 mg/kg preporučuje kod ove grupe pacijentkinja.

Napomena 2: oporavak (reverzija) od neuromuskularnog bloka izazvanog rokuronijumom može biti inhibiran ili nezadovoljavajući kod pacijentkinja koje primaju soli magnezijuma zbog toksemije u trudnoći zbog toga što soli magnezijuma pojačavaju neuromuskularni blok. Stoga, kod ovih pacijentkinja doziranje leka Esmeron treba da bude smanjeno i da se pažljivo titrira prema odgovoru trzajem.

Dojenje

Nije poznato da li se rokuronijum-bromid izlučuje majčinim mlekom. Studije na životinjama su pokazale značajne nivoe rokuronijuma u mleku.

Neznatni nivoi rokuronijum-bromida su nađeni u mleku kod pacova tokom laktacije. Nema podataka o upotrebi leka Esmeron kod ljudi u toku laktacije. Esmeron treba dati ženi u laktaciji samo kada ordinirajući lekar odluči da korist premašuje rizike.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pošto se Esmeron koristi kao dodatak opštoj anesteziji, uobičajene mere predostrožnosti, koje se primenjuju posle opšte anestezije treba sprovesti i kod ambulantnih pacijenata.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće neželjene reakcije na lek uključuju bol/reakciju na mestu injekcije, promene u vitalnim znakovima i produžen neuromuskularni blok. Prema postmarketinškom praćenju, izveštaji o ozbiljnim neželjenim reakcijama na lek najčešće su se odnosili na „anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije” i pridružene simptome. Videti takođe objašnjenja ispod tabele.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

MedDRA Klasifikacija sistema organa	Preporučeni termin ¹	
	Povremene/retke ² (<1/100, >1/10000)	Veoma retke (<1/10000)
Poremećaji imunskog sistema		Hipersenzitivnost Anafilaktička reakcija Anafilaktoidna reakcija Anafilaktički šok Anafilaktoidni šok
Poremećaji nervnog sistema		Flacidna (mlitava) paraliza
Kardiološki poremećaji	Tahikardija	
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija	Cirkulatorni kolaps i šok Naleti crvenila
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Bronhospazam
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Angioneurotski edem Urtikarija Osip Eritematozni osip
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Mišićna slabost ³ Steroidna miopatija ³
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Izostanak dejstva Efekat leka/ terapijski odgovor smanjen Efekat leka/ terapijski odgovor povećan Bol na mestu primene injekcije Reakcija na mestu primene injekcije	Edem lica Maligna hipertermija
Povrede, trovanje i proceduralne komplikacije	Produženi neuromuskularni blok Odložen oporavak iz anestezije	Komplikacije sa vazdušnim putem u anesteziji

¹ Učestalosti su procenjene na osnovu izveštaja postmarketinškog praćenja i podataka iz opšte literature

² Podaci iz postmarketinškog praćenja ne mogu dati precizne brojčane vrednosti za incidencu. Iz tog razloga, izveštaj o frekvencama je podeljen na dve, a ne na pet kategorija.

³ posle dugotrajne upotrebe u JIN
MedDRA verzija 8.1

Anafilaksa

Iako su veoma retke, zabeležene su teške anafilaktičke reakcije na neuromišićne blokatore, uključujući i Esmeron. Anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije su: bronhospazam, kardiovaskularne promene (npr. hipotenzija, tahikardija, cirkulatorni kolaps - šok) i promene na koži (npr. angioedem, urtikarija). U nekim slučajevima ove reakcije su imale fatalan ishod. Zbog moguće težine ovih reakcija, uvek treba poći od pretpostavke da se one mogu dogoditi, pa treba preduzeti neophodne mere opreza.

Poznato je da neuromišićni blokatori mogu da izazovu oslobađanje histamina, bilo lokalno na mestu davanja, bilo sistemski, pa nakon davanja ovih lekova treba uzeti u obzir moguću pojavu svraba i eritematozne reakcije na mestu primene injekcije i/ili generalizovane histaminoidne (anafilaktoidne) reakcije (videti takođe odeljak anafilaktičke reakcije iznad).

U kliničkim studijama zabeleženo je veoma malo povećanje nivoa histamina u plazmi nakon brzog davanja bolus doze od 0,3-0,9 mg/kg rokuronijum-bromida.

Produženi neuromuskularni blok

Najčešća neželjena reakcija na nedepolarizujuće blokatore kao grupu lekova je produženje farmakološkog dejstva leka izvan vremenskog perioda u kome je dejstvo potrebno. Ovo može varirati od slabosti skeletne muskulature do veoma izražene i produžene paralize skeletnih mišića koja dovodi do respiratorne insuficijencije ili apnee.

Miopatija

Zabeležena je miopatija nakon primene različitih neuromišićnih blokatora u JIN u kombinaciji sa kortikosteroidima (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Lokalne reakcije na mestu davanja injekcije

Tokom brzog uvođenja u anesteziju, zabeležena je pojava bola tokom primene injekcije, naročito kada pacijent nije još u potpunosti izgubio svest i posebno kada se propofol koristi kao lek za uvođenje u anesteziju. Kliničkim studijama je ustanovljeno da kod ove grupe pacijenata učestalost pojave bola iznosi 16% u poređenju sa samo 0,5% kod pacijenata kod kojih je za brzo uvođenje u anesteziju korišćen fentanil i tiopental.

Pedijatrijska populacija

Meta analiza 11 kliničkih ispitivanja kod pedijatrijskih pacijenata (n=704) sa rokuronijum-bromidom (u dozi do 1 mg/kg) pokazala su da se tahikardija javlja kao neželjeno dejstvo sa učestalošću od 1,4%.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

U slučaju predoziranja i produženog neuromuskularnog bloka, kod pacijenta treba nastaviti primenu ventilacije i sedacije. U ovim situacijama postoje dve opcije za postizanje reverzije neuromuskularnog bloka: (1) Kod odraslih, sugamadeks se može primeniti radi reverzije izrazitog (snažnog) i dubokog bloka. Doza sugamadeksa koja će se primeniti zavisi od stepena neuromuskularnog bloka. (2) Potrebno je primeniti inhibitor acetilholinesteraze (npr. neostigmin, edrofonijum, piridostigmin) ili sugamadeks u odgovarajućim dozama nakon što počne spontani oporavak. Ukoliko i pored primene inhibitora acetilholinesteraze ne dođe do reverzije neuromuskularnih efekata leka Esmeron, treba nastaviti sa mehaničkom ventilacijom do ponovnog uspostavljanja spontanog disanja. Ponovljene doze inhibitora acetilholinesteraze mogu biti opasne.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da do značajne depresije kardiovaskularne funkcije koja bi konačno dovela do kardijalnog kolapsa nije došlo sve dok nije data kumulativna doza od 750 x ED₉₀ (135 mg/kg rokuronijum-bromida).

Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance:

natrijum-acetat (E262) (za podešavanje pH);

natrijum-hlorid;

sirćetna kiselina, glacijalna (E260) (za podešavanje pH);

voda za injekcije

Ne sadrži konzervanse.

Inkompatibilnost

Dokazana je fizička inkompatibilnost leka Esmeron kada se doda rastvorima koji sadrže sledeće lekove: amfotericin, amoksisicilin, azatioprin, cefazolin, kloksacilin, deksametazon, diazepam, enoksimon, eritromicin, famotidin, furosemid, hidrokortizon natrijum sukcinat, insulin, intralipid, metoheksital, metilprednizolon, prednizolon natrijum sukcinat, tiopental, trimetoprim i vankomicin.

Esmeron se ne sme mešati sa drugim lekovima osim onih koji su navedeni u odeljku *Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)*.

Ukoliko se Esmeron daje putem iste intravenske linije sa drugim lekovima, važno je da se infuziona linija dobro ispere (npr. sa 0,9% NaCl) u periodu između davanja leka Esmeron i drugih lekova za koje je inkompatibilnost sa lekom Esmeron dokazana ili za koje kompatibilnost nije utvrđena.

Rok upotrebe

Rok upotrebe leka Esmeron je 3 godine, ukoliko se čuva na preporučeni način (videti odeljak *Posebne mere upozorenja pri čuvanju*). Datum na kartonskoj kutiji i na nalepnici bočice je datum isteka roka upotrebe; to je datum do koga Esmeron mora da se upotrebi. Pošto lek Esmeron ne sadrži konzervans, rastvor treba koristiti neposredno po otvaranju bočice.

Posle rastvaranja sa infuzionim tečnostima (videti odeljak *Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)*), pokazana je hemijska i fizička stabilnost u toku 72 sata na sobnoj temperaturi zaštićeno od svetlosti. Sa mikrobiološke tačke gledišta pripremljeni rastvor treba upotrebiti odmah. Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika i ne bi trebalo da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako rastvaranje nije izvedeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvanje u frižideru

Lek čuvati u frižideru na temperaturi od 2 °C do 8 °C na tamnom mestu i upotrebiti u okviru roka upotrebe naznačenog na pakovanju.

Čuvanje van frižidera

Lek može da se čuva van frižidera na temperaturi do 30 °C maksimalno 12 nedelja, nakon čega ga treba odbaciti. Lek ne treba vraćati u frižider ako je čuvan van frižidera. Ne treba skladištiti lek kome je istekao rok upotrebe.

Za uslove čuvanja posle prvog otvaranja leka, videti odeljak *Rok upotrebe*.

Priroda i sadržaj pakovanja

Bezbojna staklena bočica (staklo tip I) sa gumenim čepom sive boje preko kojeg se nalazi „flip-off” zatvarač (aluminijumski prsten sa plastičnim poklopcem).

Gumeni čep na bočici ne sadrži lateks.

5 mL rastvora u staklenoj bočici sa gumenim čepom, 10 staklenih bočica u kutiji.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

U nominalnim koncentracijama od 0,5 mg/mL i 2,0 mg/mL Esmeron je kompatibilan sa sledećim infuzionim rastvorima: 0,9% rastvorom NaCl, 5% rastvorom glukoze, 5% rastvorom glukoze u fiziološkom rastvoru, sterilnom vodom za injekcije, rastvorom Ringer laktatom i Hemacelom. Primenu leka treba započeti neposredno nakon mešanja i dovršiti u toku 24 sata.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.