

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Esmeron<sup>®</sup>; 50 mg/5 mL; rastvor za injekciju/infuziju

INN: rokuronijum-bromid

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL rastvora za injekciju/infuziju sadrži 10 mg rokuronijum-bromida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:  
1 mL rastvora sadrži 0,07 mmol (1,64 mg) natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju/infuziju.

Bistar bezbojan do svetlo žuto/smeđ rastvor praktično bez prisustva vidljivih čestica.  
pH: 3,8-4,2

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. 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.

#### 4.2. 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 4.5).

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 4.6.

### 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 5.1).

### 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 5.1).

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 4.4.

#### 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 6.6).

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na rokuronijum ili bromidni jon ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

### **4.4. 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 indukovanog 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), hipermagnezija, 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.

## **4.5. 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 4.2). Oporavak od bloka sa antiholinesteraznim inhibitorima (reverzija) bi, takođe, mogao biti inhibiran.
- Posle intubacije sukcinilholinom (videti odeljak 4.4).
- Dugotrajna istovremena upotreba kortikosteroida i leka Esmeron u jedinicama intenzivne nege može dovesti do produženog trajanja neuromuskularnog bloka ili miopatije (videti odeljke 4.4 i 4.8).

#### 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  $\beta$ -blokatora.

Rekurarizacija se može javiti posle postoperativne primene aminoglikozida, linkozamida, polipeptidnih i acilamino-penicilinskih antibiotika, hinidina, hinina i soli magnezijuma (videti odeljak 4.4).

#### 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 4.4) koja se odnose na njih takođe je potrebno uzeti u obzir kod pedijatrijskih pacijenata.

## **4.6. 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 propisuju 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 beznačajne 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.

## **4.7. 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.

## **4.8. 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 <sup>1</sup>	
	Povremene/retke <sup>2</sup> (<1/100, >1/10000)	Veoma retke (<1/10000)
Poremećaji imunskog sistema		Hipersenzitivnost Anafilaktička reakcija Anafilaktoidna reakcija Anafilaktički šok Anafilaktoidni šok
Poremećaji nervnog sistema		Flakcidna (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 <sup>3</sup> Steroidna miopatija <sup>3</sup>
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 vazдушnim putem u anesteziji

<sup>1</sup> Učestalosti su procenjene na osnovu izveštaja postmarketinškog praćenja i podataka iz opšte literature

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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 4.4).

#### 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **4.9. 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 ED<sub>90</sub> (135 mg/kg rokuronijum-bromida).



## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Mišićni relaksansi (Miorelaksansi), miorelaksansi sa perifernim delovanjem

**ATC šifra:** M03AC09

#### Mehanizam dejstva

Esmeron (rokuronijum-bromid) je nedepolarizujući neuromišićni blokator, koji se karakteriše brzim početkom i srednjom dužinom dejstva, a koji, takođe, poseduje i sva karakteristična farmakološka dejstva ove grupe lekova (kurariformna). Deluje tako što prouzrokuje kompetitivnu blokadu nikotinskih holinergičkih receptora na nivou završne motorne ploče. Ovo dejstvo može da se antagonizuje primenom inhibitora acetilholinesteraze, kao što su neostigmin, edrofonijum i piridostigmin.

#### Farmakodinamski efekti

ED<sub>90</sub> (doza potrebna da se izazove 90% depresije kontrakcije kao odgovora trzajem palca na stimulaciju ulnarnog nerva) tokom intravenske anestezije iznosi približno 0,3 mg/kg rokuronijum-bromida. ED<sub>95</sub> kod odojčadi je niža nego kod odraslih i dece (0,25, 0,35 i 0,40 mg/kg).

Klinička dužina delovanja (trajanje do spontanog oporavka do 25% visine kontrolnog trzaja) sa 0,6 mg/kg rokuronijum-bromida iznosi 30 do 40 minuta. Ukupna dužina dejstva (vreme do spontanog oporavka do 90% visine kontrolnog trzaja) iznosi 50 minuta. Srednja vrednost dužine spontanog oporavka 25% do 75% visine kontrolnog trzaja (indeks oporavka) posle bolus doze od 0,6 mg/kg rokuronijum-bromida iznosi 14 minuta.

Sa nižim dozama od 0,3-0,45 mg/kg rokuronijum-bromida (1-1½ x ED<sub>90</sub>) nastanak dejstva je sporiji, a dejstvo traje kraće. Sa visokim dozama od 2 mg/kg, kliničko trajanje dejstva je 110 minuta.

#### Intubacija tokom rutinske anestezije

Nakon doze od 0,6 mg/kg rokuronijum-bromida (2 x ED<sub>90</sub> u uslovima intravenske anestezije) za 60 sekundi postižu se dobri uslovi za intubaciju kod skoro svih pacijenata od kojih kod oko 80% su ti uslovi odlični. Opšta mišićna relaksacija odgovarajuća za bilo koji tip hirurške intervencije nastaje nakon 2 minuta. Doze od 0,45 mg/kg rokuronijum-bromida omogućavaju prihvatljive uslove za intubaciju za oko 90 sekundi.

#### Brzo uvođenje u anesteziju

Za vreme brzog uvođenja u anesteziju propofolom ili fentanilom/tiopentalom, kod 93% i 96% pacijenata postižu se dobri uslovi za intubaciju unutar 60 sekundi nakon davanja 1,0 mg/kg rokuronijum-bromida, od kojih se kod oko 70% pacijenata postižu odlični uslovi za intubaciju. Kliničko trajanje neuromišićnog bloka kod ovih pacijenata traje oko 1 sat, nakon čega može da se obezbedi sigurna reverzija dejstva. Nakon doze od 0,6 mg/kg rokuronijum-bromida dobri uslovi za intubaciju postižu se unutar 60 sekundi kod 81% i 75% pacijenata tokom brzog uvođenja u anesteziju propofolom ili fentanilom/tiopentalom.

#### Pedijatrijska populacija

Srednja vrednost vremena početka dejstva kod odojčadi, mlađe dece i dece pri dozi za intubaciju od 0,6 mg/kg je malo manja nego kod odraslih. Poređenja unutar pedijatrijske starosne grupe su pokazala da je srednja vrednost vremena početka dejstva kod novorođenčadi i adolescenata (1,0 min) nešto duža nego kod odojčadi, mlađe dece i dece (0,4; 0,6 i 0,8 min). Trajanje relaksacije i vreme do oporavka je kraće kod dece u poređenju sa odojčadi i odraslima. Poređenja unutar pedijatrijske starosne grupe pokazuju da je srednje vreme ponovnog javljanja T<sub>3</sub> produženo kod novorođenčadi i odojčadi (56,7 i 60,7 min) u poređenju sa malom decom, decom i adolescentima (45,4; 37,6 i 42,9 min).

**Srednja vrednost vremena početka dejstva i klinička dužina delovanja inicijalne doze za intubaciju\* od 0,6 mg/kg u toku sevofluran/azot-oksida i izofluran/azot-oksida (održavanje) anestezije (pedijatrijski pacijenti) PP grupa**

	Vreme do maksimalnog bloka** (min)	Vreme do ponovnog javljanja T <sub>3</sub> ** (min)
Novorođenčad (0-27 dana) n=10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9

Odojčad (28 dana-2 meseca) n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52)
Mala deca (3 meseca-23 meseca) n=28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n=27
Deca (2-11 godina) n=34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
Adolescenti (12-17 godina) n=31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n=30

\* Doza rokuronijuma primenjena u okviru 5 sekundi.

\*\* Računato od kraja primene doze za intubaciju rokuronijuma

#### Gerijatrijski pacijenti i pacijenti sa oboljenjem jetre i/ili bilijarnog trakta i/ili oštećenjem bubrega

Trajanje dejstva doze održavanja od 0,15 mg/kg rokuronijum-bromida može biti nešto duže pod dejstvom enflurana i izoflurana kod starijih pacijenata i pacijenata sa oboljenjem jetre i/ili bubrega (približno 20 minuta) nego kod pacijenata bez oštećenja funkcije ekskretornih organa u uslovima intravenske anestezije (približno 13 minuta) (videti odeljak 4.2). Nisu zabeleženi nikakvi efekti akumulacije (progresivno povećanje dužine trajanja dejstva) sa ponovljenim dozama održavanja na preporučenom nivou.

#### Jedinica intenzivne nege

Posle davanja kontinuirane infuzije u JIN, vreme oporavka TOF odnosa do 0,7 zavisi od stepena neuromišićnog bloka na kraju infuzije. Nakon kontinuirane infuzije od 20 i više sati raspon vremena do povratka na T<sub>2</sub> od TOF stimulacije i oporavka TOF odnosa do 0,7 iznosi oko 1,5 sat (1-5 sati) kod pacijenata bez multiple organske insuficijencije, a kod pacijenata sa multiplom organskom insuficijencijom to vreme iznosi 4 sata (1-25 sati).

#### Kardiovaskularna hirurgija

Kod pacijenata, koji se podvrgavaju kardiovaskularnim hirurškim zahvatima, najčešće kardiovaskularne promene tokom nastanka maksimalnog bloka, nakon doza od 0,6 do 0,9 mg/kg rokuronijuma, su blago i klinički beznačajno povećanje srčane frekvence do 9%, i povećanje srednjeg arterijskog krvnog pritiska do 16% u odnosu na kontrolne vrednosti.

#### Reverzija mišićne relaksacije

Davanje inhibitora acetilholinesteraze (neostigmin, piridostigmin ili edrofonijum) pri ponovnom javljanju T<sub>2</sub> ili pri prvim znacima kliničkog oporavka antagonizuje dejstvo leka Esmeron.

### **5.2. Farmakokinetički podaci**

Nakon intravenske primene pojedinačne bolus doze rokuronijum-bromida promena koncentracije u plazmi u funkciji vremena odvija se u tri eksponencijalne faze. Kod zdravih odraslih osoba srednja vrednost (95% CI) poluvremena eliminacije iznosi 73 minuta (66 - 80 minuta), (prividni) volumen distribucije u uslovima ravnotežnog stanja iznosi 203 (193 - 214) mL/kg a klirens iz plazme iznosi 3,7 (3,5 - 3,9) mL/kg/min.

Rokuronijum se izlučuje i putem urina i putem žuči. Izlučivanje putem urina dostiže 40% unutar 12 do 24 sata. Posle ubrizgavanja radioobeležene rokuronijum-bromida, posle 9 dana se urinom prosečno izlučilo 47% radioobeleživača, a fecesom 43%. Oko 50% se nalazi u nepromenjenom obliku osnovnog jedinjenja. Metaboliti nisu detektovani u plazmi.

#### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika rokuronium-bromida kod pedijatrijskih pacijenata (n=146) uzrasta od 0 do 17 godina je procenjena primenom populacione farmakokinetičke analize objedinjenih farmakokinetičkih podataka iz dve kliničke studije sprovedene sa sevofluranom (indukcija) i izofluranom/azot oksidom (održavanje) anestezije. Pokazano je da su svi farmakokinetički parametri linearno proporcionalni sa telesnom masom što je ilustrovano sličnim klirensom (L/h/kg). Volumen distribucije (L/kg) i poluvreme eliminacije (h) se smanjuju sa starošću (godinama). Farmakokinetički parametri tipični za pedijatrijsku populaciju su sumirani u okviru svake starosne grupe.

**Procenjeni FK parametri – srednje vrednosti za rokuronijum bromid tipične za pedijatrijske pacijente u toku anestezije sevofluranom i azot oksidom (indukcija) i izofluranom/azot oksidom (održavanje anestezije)**

FK parametri	Starosna grupa				
	Donesena novorođenčad (0-27 dana)	Odojčad (28 dana-2 meseca)	Mala deca (3-23 meseca)	Deca (2-11 godina)	Adolescenti (12-17 godina)
CL (L/kg/h)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Volumen distribucije (L/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
T <sub>½β</sub> (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

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

U kontrolisanim studijama klirens iz plazme kod gerijatrijskih pacijenata i pacijenata sa disfunkcijom bubrega bio je smanjen, u većini studija, međutim, to nije dostiglo nivo statističke značajnosti. Kod pacijenata sa oboljenjem jetre, srednja vrednost poluvremena eliminacije je produžena za oko 30 minuta, a srednja vrednost klirensa je smanjena za 1 mL/kg/min. (Videti odeljak 4.2).

Jedinica intenzivne nege

Kada se daje kao kontinuirana infuzija za olakšavanje mehaničke ventilacije tokom 20 ili više sati, srednja vrednost poluvremena eliminacije i srednja vrednost (prividnog) volumena distribucije u stanju ravnoteže su povećane. U kontrolisanim kliničkim studijama je utvrđena velika varijabilnost među pacijentima, koja je vezana za prirodu i obim (multiple) organske insuficijencije i individualne karakteristike pacijenta. Kod pacijenata sa multiplom organskom insuficijencijom utvrđena je srednja vrednost (± SD) poluvremena eliminacije od 21,5 (± 3,3) sati, (prividni) volumen distribucije u stanju ravnoteže od 1,5 (± 0,8) L/kg, a klirens iz plazme je iznosio 2,1 (± 0,8) mL/kg/min. (Videti odeljak 4.2).

**5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka**

Efekti u prekliničkim studijama su zabeleženi samo pri izloženostima za koje se smatralo da dovoljno prevazilaze maksimalnu izloženost ljudi, što znači da je to malo relevantno za kliničku upotrebu.

Ne postoji odgovarajući eksperimentalni model na životinjama koji bi mogao da verno predstavi kompleksnost kliničke slike kod pacijenata u JIN. Zbog toga se podaci o bezbednosti primene leka Esmeron za olakšavanje mehaničke ventilacije kod pacijenata u JIN uglavnom baziraju na podacima dobijenim u kliničkim studijama.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1. 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.

**6.2. Inkompatibilnost**

Dokazana je fizička inkompatibilnost leka Esmeron kada se doda rastvorima koji sadrže sledeće lekove: amfotericin, amoksicilin, 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 6.6.

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.

### **6.3. 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 6.6), 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

### **6.4. 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 6.3.

### **6.5. 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.

### **6.6. 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.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

MERCK SHARP & DOHME D.O.O.  
Omladinskih brigada 90a/1400, Beograd-Novı Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03565-16-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 13.07.2009.  
Datum poslednje obnove dozvole: 01.06.2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Jun, 2017.