

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

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

INN: rokuronijum-bromid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

5 mL rastvora za injekciju/infuziju sadrži 50 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, sterilan, vodeni rastvor bez prisustva vidljivih čestica.

pH: 3,8-4,2.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek ESMERON je indikovano kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata (od novorođenčadi rođene u terminu 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 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 procenu 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 održavanja u redim intervalima ili sporijom infuzijom leka ESMERON 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 u roku od 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 velikih 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 udarna 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 održava 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), a pod inhalacionom anestezijom brzina infuzije je u rasponu od 0,3 do 0,4 mg/kg/h. Kontinuirani monitoring neuromuskularnog bloka je neophodan 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), mladu 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 (2 do 11 godina), su iste kao za odrasle. Za decu uzrasta 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, koje zatim treba prilagoditi tako 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 za brzo uvođenje u anesteziju kod pedijatrijskih pacijenata je ograničeno. Rokuronijum-bromid se, stoga, ne preporučuje za olakšavanje trahealne intubacije tokom brzog uvođenja u anesteziju kod pedijatrijskih pacijenata.

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

Standardna doza za intubaciju, za gerijatrijske 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 deo *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 prethodno 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 (engl. *train of four*) 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.

U kontrolisanim kliničkim studijama utvrđeno je da postoji velika varijabilnost u brzinama infuzije na sat među pacijentima, sa srednjim brzinama infuzije na sat u rasponu od 0,2-0,5 mg/kg/h u zavisnosti od prirode i obima insuficijencije jednog ili više organa, istovremene primene drugih lekova 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

Lek ESMERON se ne preporučuje za olakšavanje mehaničke ventilacije u intenzivnoj nezi kod pedijatrijskih i gerijatrijskih pacijenata zbog nedostatka podataka o bezbednosti i efikasnosti.

Način primene

Lek 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

S obzirom na to da 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 blokatora, važno je predvideti otežanu intubaciju, naročito kada se koristi kao deo tehnike brzog uvođenja u anesteziju.

Kao i kod drugih neuromišićnih blokatora, i kod leka ESMERON je zabeležena rezidualna neuromuskularna blokada. Da bi se sprečile komplikacije koje su rezultat rezidualne neuromuskularne blokade, 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 uzeti u obzir i druge faktore koji bi mogli prouzrokovati rezidualnu neuromuskularnu blokadu posle ekstubacije u postoperativnom periodu (kao što su interakcije lekova ili stanje pacijenta). Ako se ne koristi kao deo standardne kliničke prakse, treba razmotriti korišćenje sredstava za reverziju (kupiranje) dejstva (kao što su sugamadeks ili inhibitori acetilholinesteraze), 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, kada je moguće, pre primene leka ESMERON, isključiti postojanje preosetljivosti na druge neuromišićne blokatore. Lek 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 blokatora 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 upotrebe neuromišićnih blokatora. Pored toga, pacijenti treba da dobiju adekvatnu analgeziju i sedaciju. Šta više, neuromišićne blokatore, kod svakog pacijenta pojedinačno, treba da titrira do željenog efekta iskusni kliničar koji je upoznat sa njihovim dejstvima i tehnikama adekvatnog neuromuskularnog monitoringa, ili da nadgleda primenu ovih lekova.

Posle dugotrajne primene nedepolarizujućih neuromišićnih blokatora u jedinicama intenzivne nege u kombinaciji sa kortikosteroidnom terapijom redovno je prijavljivana miopatija. Zbog toga, kod pacijenata koji dobijaju i neuromišićne blokatore i kortikosteroide, period korišćenja neuromišićnih blokatora 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 indukovaniog sukcinilholinom.

Budući da se rokuronijum bromid uvek primenjuje uz druge lekove, a imajući u vidu rizik od maligne hipertermije tokom anestezije, čak i u odsustvu poznatih okidača koji bi je mogli podstaći, lekari moraju biti upoznati sa ranim simptomima, potvrdnom dijagnozom i lečenjem maligne hipertermije pre početka primene anestezije. Ispitivanja na životinjama pokazala su da rokuronijum-bromid nije okidač za malignu hipertermiju. Tokom praćenja nakon stavljanja leka u promet, zabeleženi su retki slučajevi maligne hipertermije tokom upotrebe leka ESMERON, međutim uzročna povezanost nije dokazana.

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 blokatore, lek ESMERON treba koristiti sa ekstremnim oprezom kod pacijenata sa neuromišićnim oboljenjem, ili posle poliomijelitisa pošto odgovor na neuromišićne blokatore može biti značajno izmenjen u ovim slučajevima. Jačina i smer ovog izmenjenog odgovora mogu veoma varirati. Kod pacijenata sa miastenijom gravis ili miasteničnim (*Eaton-Lambert*) 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, efekat neuromuskularne blokade leka ESMERON je povećan, a trajanje je produženo.

Gojaznost

Kao i drugi neuromišićni blokatori, lek ESMERON može ispoljiti produženo trajanje dejstva i produžen spontani oporavak kod gojaznih pacijenata, kada se propisane doze izračunavaju prema stvarnoj telesnoj masi.

Opekotine

Poznato je da se kod pacijenata sa opekotinama može razviti rezistencija na nedepolarizujuće neuromišićne blokatore. Preporučuje se da se doza titrira do postizanja adekvatnog odgovora.

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.

Natrijum

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Pokazano je da sledeći lekovi utiču na jačinu i/ili dužinu dejstva nedepolarizujućih neuromišićnih blokatora.

Efekat drugih lekova na lek 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 blokatora u kombinaciji sa lekom ESMERON može dovesti do smanjenja ili pojačanja neuromuskularnog bloka, u zavisnosti od redosleda davanja i korišćenog neuromišićnog blokatora.
- Sukcinitilholin, dat posle primene leka ESMERON, može proizvesti pojačanje ili smanjenje njegovog dejstva kao neuromišićnog blokatora.

Efekat leka ESMERON na druge lekove

Lek ESMERON primenjen u kombinaciji 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) takođe treba 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 sprovedene na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva koja se odnose na 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 intubacije olakšane sukcinilholinom. Međutim, može se desiti da lek 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. Lek 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 neželjen klinički 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 neuromuskularnim blokatorima može biti inhibiran ili nezadovoljavajući kod pacijentkinja koje primaju soli magnezijuma zbog toksemije u trudnoći zbog toga što soli magnezijuma pojačavaju neuromuskularnu blokadu. Zbog toga, 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 u majčino mleko. Studije sprovedene na životinjama su pokazale beznačajne koncentracije rokuronijuma u mleku.

Neznatne koncentracije rokuronijum-bromida su nađene u mleku kod ženki pacova tokom laktacije. Nema podataka o upotrebi leka ESMERON kod ljudi u toku laktacije. Lek ESMERON treba primeniti ženi u laktaciji samo kada ordinirajući lekar odluči da korist premašuje rizike. Nakon primene pojedinačne doze, preporučuje se uzdržavanje od dojenja u trajanju od otprilike 6 sati, što odgovara pet dužina trajanja poluvremena eliminacije rokuronijum bromida.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pošto se lek 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. Nakon stavljanja leka u promet, 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 klasa sistema organa	Preporučeni termin ¹		
	Povremeno/retko ² (<1/100, >1/10000)	Veoma retko (<1/10000)	Nepoznato
Poremećaji imunskog sistema		Hipersenzitivnost Anafilaktička reakcija Anafilaktoidna reakcija Anafilaktički šok Anafilaktoidni šok	
Poremećaji nervnog sistema		Flacidna (mlitava) paraliza	
Kardiološki poremećaji	Tahikardija		<i>Kounis-ov sindrom</i>
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	
Povrede, trovanje i proceduralne komplikacije	Produženi neuromuskularni blok Odložen oporavak iz anestezije	Komplikacije sa vazdušnim putem u anesteziji	

MedDRA verzija 8.1

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 učestalost. Iz tog razloga su učestalosti podeljene na dve, a ne na pet kategorija.

³ posle dugotrajne upotrebe u JIN

Anafilaksa

Iako su veoma retke, zabeležene su teške anafilaktičke reakcije na neuromišićne blokatore, uključujući i lek 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 bile sa smrtnim ishodom. Zbog moguće težine ovih reakcija, uvek treba poći od pretpostavke da se one mogu dogoditi, pa treba preduzeti neophodne mere opreza.

S obzirom na to da je poznato da neuromišićni blokatori mogu da izazovu oslobađanje histamina, bilo lokalno na mestu davanja, bilo sistemski, kada se primenjuju ovi lekovi treba uzeti u obzir moguću pojavu svraba i eritematozne reakcije na mestu primene injekcije i/ili generalizovane histaminoidne (anafilaktoidne) reakcije (videti takođe prethodno navedene anafilaktičke reakcije).

U kliničkim studijama zabeleženo je veoma malo povećanje vrednosti histamina u plazmi nakon brze bolus primene 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 primene 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 kada se propofol koristi kao lek za uvođenje u anesteziju učestalost pojave bola iznosi 16% a 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

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Mišićni relaksansi (Miorelaksansi), ostala kvaternerna amonijum jedinjenja

ATC šifra: M03AC09

Mehanizam dejstva

Lek ESMERON (rokuronijum-bromid) je nedepolarizujući neuromuskularni blokator sa brzim početkom i srednjom dužinom dejstva, koji poseduje 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.

Farmakodinamska dejstva

ED₉₀ (doza potrebna da se izazove 90% depresije odgovora trzajem palca na stimulaciju ulnarnog nerva) tokom intravenske anestezije iznosi približno 0,3 mg/kg rokuronijum-bromida. ED₉₅ kod odojčadi je manja nego kod odraslih i dece (0,25; 0,35 odnosno 0,40 mg/kg).

Kliničko trajanje dejstva (trajanje do spontanog oporavka do 25% visine kontrolnog trzaja) sa 0,6 mg/kg rokuronijum-bromida iznosi 30 do 40 minuta. Ukupno trajanje dejstva (vreme do spontanog oporavka do 90% visine kontrolnog trzaja) iznosi 50 minuta. Srednja vrednost vremena do spontanog oporavka od 25% do 75% visine kontrolnog trzaja (indeks oporavka) posle bolus doze od 0,6 mg/kg rokuronijum-bromida iznosi 14 minuta. Sa manjim dozama od 0,3-0,45 mg/kg rokuronijum-bromida (1-1½ x ED₉₀) početak dejstva je sporiji, a dejstvo traje kraće. Sa velikim dozama od 2 mg/kg, kliničko trajanje dejstva je 110 minuta.

Intubacija tokom rutinske anestezije

Tokom 60 sekundi nakon intravenske primene doze od 0,6 mg/kg rokuronijum-bromida (2 x ED₉₀ u uslovima intravenske anestezije) postižu se dobri uslovi za intubaciju kod skoro svih pacijenata od kojih su kod 80% uslovi za intubaciju ocenjeni kao odlični. Opšta mišićna relaksacija odgovarajuća za bilo koju vrstu procedure se postiže tokom 2 minuta. Nakon primene doze od 0,45 mg/kg rokuronijum-bromida, prihvatljivi uslovi za intubaciju se postižu nakon 90 sekundi.

Brzo uvođenje u anesteziju

Za vreme brzog uvođenja u anesteziju propofolom ili fentanilom/tiopentalom, kod 93% odnosno 96% pacijenata postižu se dobri uslovi za intubaciju tokom 60 sekundi nakon primene doze od 1,0 mg/kg rokuronijum-bromida, od kojih su kod oko 70% uslovi za intubaciju ocenjeni kao odlični. Kliničko trajanje dejstva sa ovom dozom je blizu 1 sat i tokom tog vremena može da se obezbedi sigurna reverzija neuromuskularnog bloka. 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, mlade dece i dece pri dozi za intubaciju od 0,6 mg/kg je malo manja nego kod odraslih. Poređenja unutar pedijatrijskih starosnih grupa su pokazala da je srednja vrednost vremena početka dejstva kod novorođenčadi i adolescenata (1,0 min) nešto veća nego kod odojčadi, mlade dece i dece (0,4; 0,6 i 0,8 min). Trajanje relaksacije i vreme do oporavka obično su kraći kod dece u poređenju sa odojčadi i odraslima. Poređenja unutar pedijatrijskih starosnih grupa pokazuju da je srednja vrednost vremena ponovnog javljanja T₃ veća kod novorođenčadi i odojčadi (56,7 i 60,7 min) u poređenju sa malom decom, decom i adolescentima (45,4; 37,6 odnosno 42,9 min).

Srednja vrednost (SD) vremena početka dejstva i kliničkog trajanja dejstva inicijalne doze za intubaciju* od 0,6 mg/kg u toku sevofluran/azot-suboksid i izofluran/azot-suboksid (održavanje) anestezije (pedijatrijski pacijenti) PP grupa

	Vreme do maksimalnog bloka** (min)	Vreme do ponovnog javljanja T ₃ ** (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 tokom 5 sekundi.

** Računato od kraja primene doze rokuronijuma za intubaciju

Gerijatrijski pacijenti i pacijenti sa oboljenjem jetre i/ili bilijarnog trakta i/ili bubrežnom insuficijencijom
Trajanje dejstva doze održavanja od 0,15 mg/kg rokuronijum-bromida, kada se za anesteziju koriste enfluran i izofluran, može biti nešto duže kod gerijatrijskih 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). Nije zabeležen kumulativni efekat (progresivno povećanje dužine trajanja dejstva) sa ponovljenim dozama održavanja na preporučenom nivou.

Jedinica intenzivne nege

Posle primene kontinuirane infuzije u jedinici intenzivne nege, vreme oporavka TOF odnosa do 0,7 zavisi od stepena neuromuskularnog bloka na kraju infuzije. Nakon kontinuirane infuzije od 20 i više sati, medijana (raspon) vremena između povratka na T₂ od TOF stimulacije i oporavka TOF odnosa do 0,7 iznosi približno 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 intervencijama, najčešće kardiovaskularne promene tokom nastanka maksimalnog bloka, nakon primene doza od 0,6 do 0,9 mg/kg rokuronijum-bromida, 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

Primena inhibitora acetilholinesteraze (neostigmin, piridostigmin ili edrofonijum) pri ponovnom javljanju T₂ 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 stanja ravnoteže iznosi 203 (193 - 214) mL/kg, a klirens iz plazme iznosi 3,7 (3,5 – 3,9) mL/kg/min.

Rokuronijum se izlučuje putem urina i putem žuči. Izlučivanje putem urina unutar 12 do 24 sata iznosi blizu 40%. Posle ubrizgavanja radioaktivno obeležene doze rokuronijum-bromida, posle 9 dana se urinom prosečno izlučilo 47% radioaktivno obeležene doze, a fecesom 43%. Približno 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 analize objedinjenih farmakokinetičkih podataka iz dve kliničke studije sprovedene sa anestezijom sevofluranom (indukcija) i izofluranom/azot-suboksidom (održavanje). Pokazano je da su svi farmakokinetički parametri linearno proporcionalni telesnoj masi što je prikazano sličnim klirensom (L/h/kg). Volumen distribucije (L/kg) i poluvreme eliminacije (h) se smanjuju sa starošću (godinama). Farmakokinetički parametri (FK) za tipične pedijatrijske pacijente unutar svake starosne grupe su objedinjeni u nastavku:

Procenjeni FK parametri [srednja vrednost (SD)] rokuronijum bromida za tipične pedijatrijske pacijente u toku anestezije sevofluranom i azot-suboksidom (indukcija) i izofluranom/azot-suboksidom (održavanje)

FK parametri	Starosna grupa				
	Novorođenčad rođena u terminu (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	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)

(L/kg)					
$t_{1/2\beta}$ (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

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

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

Jedinica intenzivne nege

Kada se primenjuje 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 (\pm SD) poluvremena eliminacije od 21,5 (\pm 3,3) sati, (prividni) volumen distribucije u stanju ravnoteže od 1,5 (\pm 0,8) L/kg, i klirens iz plazme je iznosio 2,1 (\pm 0,8) mL/kg/min. (videti odeljak 4.2).

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Efekte u prekliničkim studijama su zabeleženi samo pri izloženostima za koje se smatra da dovoljno prevazilaze maksimalnu izloženost kod ljudi, što ukazuje na mali značaj za kliničku upotrebu.

Ne postoji odgovarajući životinjski model koji bi mogao da oponaša obično izuzetno kompleksno kliničko stanje pacijenata u JIN. Zbog toga se podaci o bezbednosti primene rokuronijum-bromida za olakšavanje mehaničke ventilacije kod pacijenata u jedinici intenzivne nege uglavnom baziraju na rezultatima dobijenim u kliničkim studijama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Natrijum-acetat;
- Natrijum-hlorid;
- Sirćetna kiselina, glacijalna (E260) (za podešavanje pH);
- Voda za injekcije.

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.

Lek ESMERON se ne sme mešati sa drugim lekovima osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

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

6.3. Rok upotrebe

Rok trajanja neotvorenog leka: 3 godine.

Rok trajanja nakon prvog otvaranja: upotrebiti odmah i sav neiskorišćeni sadržaj odbaciti.

Rok trajanja nakon razblaživanja: razblaženi proizvod (videti odeljak 6.6 za moguće infuzione tečnosti) bi trebalo odmah upotrebiti i sav neiskorišćeni sadržaj odbaciti.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C). Lek se može čuvati van frižidera na temperaturi do 30°C najduže 3 meseca. Lek se može izvaditi iz frižidera i ponovo vratiti u bilo kom trenutku tokom roka upotrebe leka od 36 meseci, ali ukupno vreme tokom kog se čuva van frižidera ne sme biti duže od 3 meseca. Period čuvanja ne treba biti duži od naznačenog roka upotrebe leka.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena bočica (staklo tip I) sa gumenim čepom koji ne sadrži lateks sive boje preko kojeg se nalazi „*flip-off*” zatvarač (aluminijumski prsten sa plastičnim poklopcem) u kome se nalazi 5 mL rastvora za injekciju/infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 staklenih bočica sa po 5 mL rastvora (10 x 5 mL) i Uputstvo za lek.

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

Lek ESMERON je kompatibilan sa sledećim infuzionim rastvorima:

0,9% rastvorom NaCl

5% rastvorom glukoze

5% rastvorom glukoze i 0,9% rastvorom NaCl

vodom za injekcije

rastvorom Ringer laktatom i

Hemacelom 35.

Za jednokratnu upotrebu. 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: 515-01-04816-21-001

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

Datum prve dozvole: 13.07.2009.

Datum poslednje obnove dozvole: 11.01.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2023.