

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

#### ACURMIL

50 mg/5 mL, rastvor za injekciju  
atrakurijum besilat

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVI SASTAV

Jedna ampula sa 5 mL rastvora za injekciju sadrži 50 mg atrakurijum besilata.  
1 mL rastvora sadrži 10 mg atrakurijum besilata.

Za punu listu ekscipijenasa vidjeti 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.  
Bistar, bezbojan rastvor.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Lijek ACURMIL je visokoselektivni, kompetitivni ili nedepolarišući agens za neuromuskularnu blokadu. Primjenjuje se kao dodatak u opštoj anesteziji ili u sedaciji na odeljenju intenzivne nege, u cilju relaksacije skeletne muskulature i olakšavanja trahealne intubacije i mehaničke ventilacije.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Način primjene: Intravenska injekcija. Da bi se izbjegao privremeni pad pritiska koji se može javiti prilikom primjene bolus injekcije, Acurmil treba dati sporom intravenskom injekcijom.

##### *Primjena u obliku injekcije kod odraslih osoba:*

Lijek ACURMIL se primjenjuje putem intravenske injekcije. Preporučeni opseg doza pri primjeni lijeka kod odraslih osoba je od 0,3 do 0,6 mg/kg (u zavisnosti od potrebnog trajanja potpune blokade) čime se obezbjeđuje adekvatna relaksacija tokom perioda od približno 15 do 35 minuta.

Endotrahealna intubacija se obično može realizovati unutar perioda od 90 sekundi nakon primjene intravenske injekcije u dozi od 0,5 do 0,6 mg/kg.

Prema potrebi, potpuna blokada se može produžiti primjenom dodatnih doza od 0,1 do 0,2 mg/kg. Sukcesivno dodatno doziranje ne prouzrokuje nastanak kumulativnog dejstva neuromuskularne blokade.

Spontani oporavak po prestanku potpune blokade se javlja za približno 35 minuta, a računa se od ponovnog uspostavljanja tetaničkog odgovora od 95% normalne neuromuskularne funkcije.

Neuromuskularna blokada prouzrokovana primjenom lijeka ACURMIL se može brzo neutralisati primjenom standardnih doza antiholinesteraznih lijekova, kao što su neostigmin i edrofonijum, zajedno sa atropinom ili poslije atropina, bez prisutnih znakova rekurarizacije.

##### *Primjena u obliku infuzije kod odraslih osoba:*

Nakon inicijalne primjene doze od 0,3 do 0,6 mg/kg u bolusu, lijek ACURMIL se može koristiti za održavanje neuromuskularne blokade tokom dugotrajnih hirurških intervencija primjenom kontinuirane infuzije, brzine od 0,3 do 0,6 mg/kg/čas.

Lijek ACURMIL se može primjeniti infuzionim putem tokom kardiopulmonalnih *bypass* hirurških intervencija uz preporučenu brzinu primjene infuzije. Indukovana hipotermija do tjelesne temperature od 25°C do 26°C smanjuje brzinu inaktivacije atrakurijuma, pa se stoga potpuna neuromuskularna blokada može održavati pri brzini primjene infuzije koja je približno upola manja od inicijalne, pri navedenim niskim temperaturama.

Primjena lijeka ACURMIL je kompatibilna sa sljedećim infuzionim rastvorima, u vremenskom intervalu koji je naveden u daljem tekstu:

| <i>Infuzioni rastvor</i>                                                | <i>Period stabilnosti</i> |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Natrijum hlorid, za intravensku infuziju 0,9% m/V                       | 24 časa                   |
| Glukoza, za intravensku infuziju (5% m/V)                               | 8 časova                  |
| Ringerov rastvor                                                        | 8 časova                  |
| Natrijum hlorid (0,18% m/V) i glukoza (4% m/V), za intravensku infuziju | 8 časova                  |
| Hartmanov rastvor                                                       | 4 časa                    |

Nakon razblaživanja u navedenim rastvorima, u cilju dobijanja koncentracija atrakurijum besilata od 0,5 mg/mL do 0,9 mg/ml, dobijeni rastvori su fizičko-hemijski stabilni na dnevnoj svjetlosti i temperaturi do 30°C tokom navedenih vremenskih perioda (vidjeti odjeljak 6.4).

ACURMIL se takođe može razblažiti vodom za injekcije sve dok se ne postignu koncentracije od 0,5-0,9 mg/ml, iako se ne preporučuje njihova upotreba za kontinuiranu infuziju. Tako pripremljeni rastvori ostaju stabilni 8 sati na temperaturi koja ne prelazi 30°C .

#### *Primjena kod djece*

Doziranje kod djece starije od mjesec dana života slično je doziranju kod odraslih osoba, u zavisnosti od tjelesne mase.

#### *Primjena kod novorođenčadi*

Primjena lijeka ACURMIL se ne preporučuje kod novorođenčadi, obzirom da nema dovoljno raspoloživih podataka o primjeni lijeka u navedenoj uzrasnoj grupi (vidjeti odjeljak 5.1). U slučaju neophodnosti primjene kod novorođenčadi i prijevremeno rođenih beba, doza mora biti značajno smanjena.

#### *Primjena kod starijih osoba*

Lijek ACURMIL se kod starijih pacijenata može primjeniti u standardnim dozama. Međutim, preporučuje se da inicijalna doza bude na donjoj granici opsega doza i da se primjenjuje sporo.

#### *Primjena kod pacijenata sa smanjenom bubrežnom i/ili hepatičkom funkcijom*

Lijek ACURMIL se može primjeniti u standardnim dozama pri svim nivoima renalne ili hepatičke funkcije, uključujući insuficijenciju u terminalnom stadijumu.

#### *Primjena kod pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima*

Kod pacijenata sa klinički značajnim kardiovaskularnim oboljenjem, može doći do prolaznog stanja hipotonije (vidjeti takođe 4.4). Inicijalnu dozu lijeka ACURMIL bi trebalo primjeniti u toku perioda od 60 sekundi.

#### *Primjena kod pacijenata sa opekotinama*

Kao i kod svih nedepolarišućih neuromišićnih agenasa, može se razviti rezistencija kod pacijenata koji imaju opekotine. Ovakvim pacijentima može biti potrebna povećana doza u zavisnosti od vremena proteklog od povrede i stepena opekotine.

#### *Primjena kod pacijenata na odjeljenju intenzivne njege*

Nakon opcione primjene inicijalne doze od 0,3 do 0,6 mg/kg lijeka ACURMIL u bolusu, lijek ACURMIL se može koristiti za održavanje neuromuskularne blokade primjenom kontinuirane infuzije brzinom između 11 i 13 mikrograma/kg/min (0,65 do 0,78 mg/kg/čas). Među pacijentima može postojati velika razlika u opsegu

potrebnih doza koje se vremenom mogu povećavati ili smanjivati. Kod pojedinih pacijenata potrebne brzine primjene mogu biti male kao 4,5 mikrograma/kg/min (0,27 mg/kg/čas) ili visoke kao 29,5 mikrograma/kg/min (1,77 mg/kg/čas).

Brzina spontanog oporavka od neuromuskularne blokade nakon infuzije lijeka ACURMIL kod pacijenata na odjeljenju intenzivne njege ne zavisi od trajanja primjene lijeka.

Može se očekivati da se spontani oporavak čija vrijednost izmjerena u testu „train of four“ iznosi > 0,75 (odnos visine četvrte i prve kontrakcije u testu „train of four“) javi za približno 60 minuta. U kliničkim ispitivanjima registrovan je opseg u trajanju od 32 do 108 minuta.

**Praćenje:** Kao što je slučaj sa svim lijekovima koji se primjenjuju u cilju postizanja neuromuskularne blokade, tokom primjene lijeka ACURMIL se preporučuje praćenje neuromuskularne funkcije, kako bi se utvrdili individualni zahtjevi u pogledu doziranja.

#### **4.3 Kontraindikacije**

Primjena lijeka ACURMIL je kontraindikovana kod pacijenata sa poznatom preosjetljivošću na atrakurijum ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

**Mjere opreza:** Kao što je slučaj sa svim lijekovima koji se primjenjuju u cilju postizanja neuromuskularne blokade, primjena lijeka ACURMIL dovodi do paralize respiratornih mišića, kao i ostalih skeletnih mišića, ali ne ispoljava dejstvo na svijest. Lijek ACURMIL se mora primjenjivati samo uz adekvatnu opštu anesteziju i samo od strane iskusnog anesteziologa ili pod njegovim strogim nadzorom, uz postojanje adekvatne opreme za endotrahealnu intubaciju i vještačku ventilaciju.

**Acurmil se ne smije primjenjivati intramuskularno.**

Tokom primjene lijeka ACURMIL kod osjetljivih pacijenata postoji mogućnost oslobađanja histamina. Savjetuje se oprez prilikom primjene lijeka ACURMIL kod pacijenata sa anamnezom koja ukazuje na povećanu osjetljivost na dejstva histamina. Posebno, bronhospazam može da se javi kod pacijenata sa alergijom i astmom u anamnezi.

Prijavljena je visoka učestalost ukrštene senzitivnosti (veće od 50%) između neuromuskularnih blokatora. Stoga je potrebno, ukoliko je moguće, prije primjene atrakurijuma isključiti postojanje preosjetljivosti na ostale neuromuskularne blokatore. Atrakurijum se smije primjeniti kod osjetljivih pacijenata isključivo kada je to apsolutno neophodno. Mora se naknadno ispitati postojanje preosjetljivosti na ostale neuromuskularne blokatore kod pacijenata kod kojih se javila reakcija preosjetljivosti u opštoj anesteziji.

Kod pacijenata na odjeljenju intenzivne njege oboljelih od astme, koji primaju visoke doze kortikosteroida i lijekova za neuromuskularnu blokadu, neophodno je serijsko praćenje vrijednosti kreatinin fosfata (cpk).

Pri primjeni u preporučenom opsegu doza, lijek ACURMIL ne ispoljava značajna dejstva na blokadu vagusa ili ganglioplegiju. Posljedično, pri primjeni u preporučenom opsegu doza lijek ACURMIL ne ispoljava klinički značajna dejstva na srčanu frekvencu, te neće uticati na bradikardiju izazvanu primjenom mnogih anestetičkih sredstava ili vagusnom stimulacijom tokom hirurških intervencija.

Kao što je slučaj sa drugim nedepolarišućim neuromuskularnim blokatorima, kod pacijenata sa mijastenijom gravis i drugim oblicima neuromuskularnih oboljenja, može se očekivati povećana osjetljivost na atrakurijum.

Kao što je slučaj sa drugim nedepolarišućim neuromuskularnim blokatorima, teški poremećaji acido-bazne ravnoteže ili koncentracije serumskih elektrolita mogu povećati ili smanjiti osjetljivost pacijenata na atrakurijum.

Kao i prilikom primjene ostalih nedepolarišućih neuromuskularnih blokatora, hipofosfatemija može produžiti oporavak. Oporavak se može ubrzati korekcijom navedenog stanja.

Lijek ACURMIL se mora primjeniti tokom perioda od 60 sekundi kod pacijenata koji mogu biti neuobičajeno osjetljivi na pad arterijskog krvnog pritiska, na primjer pacijenti sa hipovolemijom.

Lijek ACURMIL inaktiviše visoka vrijednost pH, tako da se ne smije miješati u istom špricu sa tiopentalom ili drugim alkalnim agensima.

Ukoliko se za mjesto primjene lijeka odabere mala vena, nakon primjene, lek ACURMIL se mora isprati iz vene pomoću fiziološkog rastvora. Prilikom primjene drugog anestetika sa lijekom ACURMIL kroz istu trajno postavljenu iglu ili kanilu, važno je da se svaki lijek ispere ubrizgavanjem adekvatne zapremine fiziološkog rastvora. Atrakurijum-besilat je hipotoničan i ne smije se primjenjivati u okviru iste infuzione linije sa transfuzijom krvi.

Ispitivanja maligne hipertermije kod osjetljivih životinja (svinja), kao i klinička ispitivanja kod pacijenata osjetljivih na malignu hipotermiju, ukazuju da primjena atrakurijumbesilata ne predstavlja okidač za nastanak navedenog sindroma.

Kao što je slučaj prilikom primjene ostalih nedepolarišućih neuromuskularnih blokatora, kod pacijenata koji imaju opekotine se može razviti rezistencija. Kod navedenih pacijenata može biti potrebna primjena viših doza, u zavisnosti od vremena proteklog od nastanka opekotine, kao i od njenog obima.

*Pacijenti na odjeljenju za intenzivnu njegu:* Primjena laudanozina (metabolita atrakurijuma) kod eksperimentalnih životinja u velikim dozama, bila je udružena sa pojavom prolazne hipotenzije i kod pojedinih životinjskih vrsta sa ekscitatornim cerebralnim dejstvima. Iako je zapažena pojava konvulzija kod pacijenata na odjeljenju intenzivne njege kojima je primenjen atrakurijum, uzročna veza sa laudanozinom nije ustanovljena (vidjeti *Neželjena dejstva*).

#### **4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**

Neuromuskularna blokada koja nastaje nakon primjene lijeka ACURMIL se može pojačati istovremenom primjenom inhalatornih anestetika kao što su halotan, izofluran i enfluran.

Kao što je slučaj prilikom primjene ostalih nedepolarišućih neuromuskularnih blokatora, stepen i/ili trajanje nedepolarišuće neuromuskularne blokade se može povećati kao posljedica interakcije sa:

- antibioticima, uključujući aminoglikozide, polimiksine, spektinomycin, tetracikline, linkomicin i klindamicin
- antiaritmici: propranolol, blokatori kalcijumskih kanala, lidokain, prokainamid i hinidin
- diureticima: furosemid i verovatno manitol, tiazidni diuretici i acetazolamid
- magnezijum-sulfatom
- ketaminom
- solima litijuma
- ganglijskim blokatorima, trimetafanom, heksametonijumom.

U rijetkim slučajevima određeni lijekovi mogu pogoršati ili demaskirati latentnu mijasteniju gravis ili izazvati mijastenični sindrom; povećana senzitivnost na lijek ACURMIL leži u osnovi navedene reakcije. Navedeni lijekovi uključuju različite antibiotike,  $\beta$ -blokatore (propranolol, oksprenolol), antiaritmike (prokainamid, hinidin), antireumatike (hlorohin, D-penicilamin), trimetafan, hlorpromazin, steroide, fenitoin i litijum.

Vjerovatno je da će nastanak nedepolarišuće neuromuskularne blokade biti odložen, a trajanje blokade skraćeno kod pacijenata koji dugoročno primaju antikonvulzivnu terapiju.

Kombinovana primjena nedepolarišućih sredstava za neuromuskularnu blokadu zajedno sa lijekom ACURMIL može prouzrokovati nastanak neuromuskularne blokade većeg stepena od očekivanog, pri primjeni ekvipotentne ukupne doze lijeka ACURMIL. Bilo koje sinergističko dejstvo može varirati pri primjeni različitih kombinacija lijekova.

Depolarizirajući mišićni relaksansi, kao što je suksametonijum hlorid, se ne smiju primjenjivati u cilju produženja dejstava neuromuskularne blokade izazvane nedepolarizirajućim blokatorima kao što je atrakurijum, jer navedeno može imati za posljedicu produženu i kompleksnu blokadu, koju će biti teško poništiti primjenom antiholinesteraznih lijekova.

Terapija antiholinesterazama, koja se često primjenjuje u liječenju Alchajmerove bolesti npr. donepezil, može skratiti trajanje i umanjiti intenzitet neuromuskularne blokade izazvane primjenom atrakurijuma.

#### **4.6 Primjena u periodu trudnoće i dojenja**

##### *Fertilitet*

Nisu sprovedena ispitivanja fertiliteta.

##### *Trudnoća*

Studije sprovedene sa životinjama su pokazale da atrakurijum besilat nema značajan uticaj na fetalni razvoj.

Kao što je slučaj prilikom primjene drugih sredstava za neuromuskularnu blokadu, lijek ACURMIL se smije primjenjivati u trudnoći samo ukoliko potencijalna korist primjene lijeka za majku prevazilazi potencijalne rizike po plod.

Lijek ACURMIL je pogodan za održavanje mišićne relaksacije tokom carskog reza, obzirom da ne prolazi kroz placentu u klinički značajnim količinama, prilikom primjene u preporučenim dozama.

##### *Dojenje*

Nije poznato da li se lijek ACURMIL izlučuje u humano mlijeko. Uslijed kratkog poluživota, uticaj na dojenče se ne očekuje ako majka ponovo počne sa dojenjem nakon što nestanu efekti dejstva lijeka. Zbog predostrožnosti dojenje ponovo početi 24 sata nakon primjene lijeka Acurmil.

#### **4.7 Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama**

Ova mjera predostrožnosti nije relevantna za primjenu atrakurijuma. Atrakurijum se uvijek primjenjuje u kombinaciji sa opštim anestetikom i stoga se u realizaciji pomenutih aktivnosti primjenjuju uobičajene mjere predostrožnosti, propisane nakon opšte anestezije. Pacijenta bi trebalo otpustiti u pratnji i ne bi trebalo da koristi alkohol.

#### **4.8 Neželjena dejstva**

Neželjena dejstva su navedena prema klasi sistema organa i učestalosti. Učestalost pojave je definisana kao: veoma česta ( $\geq 1/10$ ), česta ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), povremena ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetka ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ) i veoma rijetka ( $< 1/10000$ ).

Veoma česta, česta i povremena neželjena dejstva određena su na osnovu podataka iz kliničkih ispitivanja. Rijetka i veoma rijetka neželjena dejstva generalno potiču od spontanijih prijavljivanja. Učestalost klasifikovana kao „nepoznato“ odnosi se na one reakcije čija se frekvencija ne može procijeniti na osnovu dostupnih podataka.

##### **Klinički podaci**

##### **Vaskularni poremećaji**

Često: hipotenzija (blaga, prolazna) #, crvenilo kože #

##### **Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji**

Povremeno: bronhospazam #

##### **Postmarketinški izvještaji**

### **Poremećaji imunog sistema**

*Vrlo rijetka:* anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije koje uključuju šok, cirkulatorni kolaps i srčani zastoj  
Ozbiljne anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije su prijavljene kod pacijenata koji su primali atrakurijum besilat zajedno sa jednim ili više anestetika.

### **Poremećaji nervnog sistema**

*Nepoznato:* napadi.

Prijavljene su konvulzije kod pacijenata na odjeljenju intenzivne njege koji su primali atrakurijum besilat zajedno sa ostalim lijekovima. Ovi pacijenti su generalno imali jedno ili više medicinskih stanja koja su ih učinila osjetljivim na konvulzije (kao što su povrede moza, cerebralni edem, viralni encefalitis, hipoksična encefalopatija, uremija). Čak i nakon nedjelja kontinuirane infuzije, čini se da nema korelacije između koncentracije plazma laudanozina i pojave konvulzija u kliničkim ispitivanjima (vidjeti takođe odjeljak 5.2).

### **Poremećaji kože i potkožnog tkiva**

*Rijetko:* koprivnjača

### **Poremećaji koštano-mišićnog, vezivnog i koštanog tkiva**

*Nepoznato:* miopatija, slabost mišića

Nakon duže upotrebe atrakurijum besilata kod teško oboljelih pacijenata na odjeljenju intenzivne njege uočena je miastenija i/ili miopatija. Većina ovih pacijenata je dobila istovremeno kortikosteroide. Uzročna veza sa terapijom atrakurijum besilatom nije ustanovljena.

Događaji koji se odnose na oslobađanje histamina su označeni sa #.

### **Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva**

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu:) [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba).

## **4.9 Predoziranje**

*Simptomi:* Produžena paraliza mišića kao i njene posljedice predstavljaju glavne znake predoziranja.

*Liječenje:* Najveći značaj ima održavanje prohodnosti vazdušnih puteva uz asistiranu ventilaciju pod pozitivnim pritiskom, sve dok spontano disanje ne bude adekvatno. Biće potrebna potpuna sedacija pošto je svijest očuvana. Nakon pojave znakova spontanog oporavka, oporavak se može ubrzati primjenom antiholinesteraznih sredstava zajedno sa atropinom ili glikopirrolatom.

## **5.FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1 Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Miorelaksansi sa perifernim djelovanjem, ostala kvaternarna amonijum jedinjenja

ATC kod: M03AC04

Atrakurijum je visoko selektivan, kompetitivni (nedepolarišući) neuromuskularni blokator, srednjeg trajanja dejstva. Nedepolarišući agensi antagonizuju neurotransmitersko dejstvo acetilholina vezivanjem za receptorska mjesta na motornoj ploči. Atrakurijum se može primjenjivati u širokom opsegu hirurških intervencija, kao i u cilju olakšavanja kontrolisane ventilacije.

#### *Pedijatrijska populacija*

Ograničeni podaci iz literature sa primjenom lijeka kod novorođenčadi ukazuju na razliku u vremenu početka i trajanja djelovanja atrakurijuma u ovoj populaciji u odnosu na djecu (vidjeti odjeljak 4.2).

### **5.2 Farmakokinetički podaci**

Farmakokinetika atrakurijuma kod ljudi je, u suštini, linearna u opsegu doza od 0,3 do 0,6 mg/kg. Poluvrijeme eliminacije iznosi približno 20 minuta i volumen distribucije je 0,16 L/kg. Vezivanje atrakurijuma za proteine plazme je 82%.

Atrakurijum se spontano razgrađuje, uglavnom putem neenzimskog procesa dekompozicije (Hofmanova eliminacija) koji se javlja pri pH vrijednosti plazme i na tjelesnoj temperaturi, pri čemu nastaju inaktivni produkti razgradnje. Degradacija se takođe realizuje putem estarske hidrolize, koju katalizuju nespecifične esteraze. Eliminacija atrakurijuma ne zavisi od funkcije bubrega ili jetre.

Glavni proizvodi razgradnje su laudanozin i monokvaterni alkohol, koji ne posjeduju aktivnost u smislu neuromuskularne blokade. Monokvaterni alkohol se spontano razlaže Hofmanovom eliminacijom i izlučuje se putem bubrega. Laudanozin se izlučuje putem bubrega i metaboliše se u jetri. Poluživot laudanozina varira od 3 do 6 časova kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega i jetre. U slučaju bubrežne insuficijencije on iznosi oko 15 časova, a oko 40 časova kod bubrežne i hepatičke insuficijencije. Maksimalne vrijednosti laudanozina u plazmi su najveće kod pacijenata kod kojih ne postoji funkcija bubrega ili jetre i u prosjeku iznose 4 mikrograma/ml, sa širokim opsegom variranja.

Koncentracija metabolita je veća kod pacijenata na odjeljenju intenzivne njege sa poremećajem funkcije bubrega i/ili jetre (vidjeti *Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka*). Navedeni metaboliti ne doprinose neuromuskularnoj blokadi.

### **5.3 Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka**

#### *Genotoksičnost:*

Atrakurijum besilat nije pokazao mutagenost kod bakterija i mijeloidnih ćelija pacova. *In vivo* je uočena manja mutagena aktivnost kod ćelija sisara samo pri citotoksičnim koncentracijama.

*Karcinogenost:* nisu sprovedene studije karcinogenosti.

Nema pretkliničkih podataka o bezbjednosti primjene lijeka koji bi bila od značaja za ljekara koji propisuje lijek, a koji nisu već obuhvaćeni sadržajem ostalih odjeljaka Sažetka karakteristika lijeka.

## **6.FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Lista pomoćnih supstanci**

Benzensulfonska kiselina  
Voda za injekcije.

### **6.2 Inkompatibilnost**

Lijek ACURMIL inaktivniše visoka vrijednost pH, tako da se ne smije miješati u istom špricu sa tiopentalom ili drugim alkalnim agansom.

### **6.3 Rok upotrebe**

Rok upotrebe prije otvaranja ampule:  
2 godine.

Nakon prvog otvaranja odmah upotrebiti.

#### **6.4 Posebne mjere opreza pri čuvanju**

Čuvati u spoljašnjem pakovanju sve do upotrebe.

Čuvati van domašaja i vidokruga djece.

Lijek čuvati u frižideru (2°C do 8°C). Ne zamrzavati.

Ampulu lijeka čuvati u spoljašnjem pakovanju, u cilju zaštite od svjetlosti.

Potrebno je odbaciti neiskorišćene količine lijeka ACURMIL iz otvorenih ampula.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, lijek se nakon razblaživanja treba odmah upotrebiti.

Ako se odmah ne upotrebi, vrijeme i uslovi čuvanja prije upotrebe su odgovornost korisnika(vidjeti odjeljak 4.2).

#### **6.5 Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

Unutrašnje pakovanje je ampula od bezbojnog stakla, hidrolitičke otpornosti tip I.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi uložak sa 5 ampula od 5 mL.

#### **6.6 Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka**

Sav neupotrebljeni lijek ili otpadni materijal odbaciti u skladu s lokalnim propisima.

#### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

### **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA**

Lisapharma S.p.A.

Via Licinio 11,

22 036 Erba, Italija

#### **Proizvođač gotovog lijeka**

Lisapharma S.p.A.

Via Licinio 11,

22 036 Erba, Italija

#### **Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

SanMed d.o.o.

Bulevar vojvode Stepe Stepanovića 175a,

PR-7, 78000 Banja Luka

### **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

ACURMIL 50 mg/5 mL, rastvor za injekciju : 04-07.3-2-159/21 od 11.08.2021.