

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

### **1. IME ZDRAVILA**

Norcuron 4 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

### **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena ampula s praškom vsebuje 4 mg vekuronijevega bromida, kar ustreza 4 mg vekuronijevega bromida v 1 ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje  
suha pogača ali prašek, bele do sivo bele barve

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Norcuron je indicirano kot dodatek splošni anesteziji za olajšanje trahealne intubacije in za relaksacijo skeletnih mišic med operacijo pri odraslih, novorojenčkih, dojenčkih, otrocih in mladostnikih.

#### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

##### **Odmerjanje**

Kot druge zaviralce živčno-mišičnega prenosa sme tudi zdravilo Norcuron dajati le izkušen zdravnik (oziroma mora dajanje zdravila potekati pod nadzorom izkušenega zdravnika), ki pozna delovanje in uporabo teh zdravil.

Kot vsi zaviralci živčno-mišičnega prenosa se tudi zdravilo Norcuron odmerja individualno. Pri določanju velikosti odmerka morate upoštevati uporabljeno metodo anestezije, predvideno trajanje operacije, možna medsebojna delovanja z drugimi zdravili, ki jih bolnik prejme pred anestezijo ali med njo, ter bolnikovo stanje.

Za spremljanje zavore živčno-mišičnega prenosa je priporočljivo meriti stopnjo mišične relaksacije.

Inhalacijski anestetiki okrepijo zaviralne učinke zdravila Norcuron na živčno-mišični prenos. Ta okrepitev postane klinično pomembna v poteku anestezije, ko hlapni anestetiki dosežejo tkivne koncentracije, potrebne za to medsebojno delovanje. Zaradi tega je potrebna prilagoditev zdravila Norcuron – dajati morate bodisi manjše vzdrževalne odmerke in manj pogosto ali pa uporabiti manjšo hitrost infundiranja zdravila Norcuron pri dolgotrajnejših posegih (daljših od 1 ure) v inhalacijski anesteziji (glejte poglavje 4.5).

Pri odraslih bolnikih lahko kot splošne smernice služijo naslednja priporočila za odmerjanje za trahealno intubacijo in mišično relaksacijo pri kratkih ali dolgotrajnih kirurških posegih.

### Trahealna intubacija:

Standardni odmerek za intubacijo ob uvodu v anestezijo za načrtovane posege je od 80 do 100 mikrogramov vekuronijevega bromida na kg telesne mase. Po tem odmerku so v 90 do 120 sekundah doseženi ustrezni pogoji za intubacijo pri skoraj vseh bolnikih.

### Odmerek zdravila Norcuron za kirurške posege po intubaciji s suksametonijem:

Priporočeni odmerki so: 30 do 50 mikrogramov vekuronijevega bromida na kilogram telesne mase.

Kadar uporabite za intubacijo suksametonij, počakajte z dajanjem zdravila Norcuron, dokler ne minejo klinični znaki mišične relaksacije, ki jo povzroča suksametonij.

### Vzdrževalno odmerjanje:

Priporočeni vzdrževalni odmerek je 20 do 30 mikrogramov vekuronijevega bromida na kilogram telesne mase. Te vzdrževalne odmerke je najbolje dati, ko se moč kontrakcije mišice povrne na 25 % začetne vrednosti.

### Potrebni odmerki pri dajanju zdravila Norcuron z neprekinjeno infuzijo:

Če zdravilo Norcuron dajete z neprekinjeno infuzijo, priporočamo, da bolniku najprej date začetni odmerek (glejte 'Trahealna intubacija'), ko pa začne mišična relaksacija popuščati, pričnete z infuzijo zdravila Norcuron.

Hitrost infundiranja prilagodite tako, da boste ohranjali maksimalno kontrakcijo mišice na 10 % kontrolne vrednosti ali da boste vzdrževali 1 do 2 odziva na niz štirih stimulacij.

Pri odraslih se hitrost infundiranja, ki je potrebna za vzdrževanje zavore živčno-mišičnega prenosa na tej ravni, giblje med 0,8 in 1,4 mikrogramov vekuronijevega bromida na kg telesne mase na minuto. Navodila za novorojenčke in dojenčke so v nadaljevanju. Priporočamo večkratno preverjanje stopnje mišične relaksacije, ker se potrebna hitrost infundiranja razlikuje od bolnika do bolnika in glede na uporabljeno metodo anestezije.

### Odmerjanje pri starostnikih:

Uporabite lahko isti odmerek za intubacijo in vzdrževalni odmerek kot pri mlajših odraslih (80 do 100 mikrogramov/kg oziroma 20 do 30 mikrogramov/kg telesne mase), vendar je v primerjavi z mlajšimi preiskovanci pri starostnikih trajanje delovanja podaljšano zaradi sprememb farmakokinetičnih mehanizmov. Pri starostnikih je čas nastopa delovanja podoben kot pri mlajših odraslih.

### Odmerjanje pri pediatričnih bolnikih:

#### *Mladostniki (od 12 do 17 let)*

Čeprav je podatkov o odmerjanju zdravila pri mladostnikih zelo malo, svetujemo, da uporabite isti odmerek kot pri odraslih zaradi fiziološkega razvoja pri tej starosti.

#### *Otroci (od 2 do 11 let)*

Pri otrocih so potrebni večji odmerki kot pri odraslih in novorojenčkih (glejte 'Pediatrični bolniki' v poglavju 5.1), vendar običajno zadoščata isti odmerek za intubacijo in vzdrževalni odmerek kot pri odraslih (80 do 100 mikrogramov/kg oziroma 20 do 30 mikrogramov/kg telesne mase). Ker je trajanje delovanja pri otrocih krajše, morate vzdrževalne odmerke dajati pogosteje.

#### *Novorojenčki (od 0 do 27 dni) in dojenčki (od 28 dni do 23 mesecev)*

Zaradi možnosti različne občutljivosti živčno-mišičnega prenosa je zlasti pri novorojenčkih in verjetno tudi pri dojenčkih (do starosti 4 mesecev) priporočljivo uporabiti začetni testni odmerek, ki je od 10 do 20 mikrogramov vekuronijevega bromida na kilogram telesne mase, in ga nato postopoma povečevati, dokler se moč kontrakcije mišice ne zmanjša za 90 do 95 %. Pri kirurških posegih pri novorojenčkih odmerek ne sme preseči 100 mikrogramov/kg telesne mase.

Dojenčki (od 5 do 23 mesecev starosti) potrebujejo enak odmerek kot odrasli bolniki. Ker pa je začetek delovanja zdravila Norcuron pri njih veliko hitrejši kot pri odraslih bolnikih in večjih otrocih, pri njih za hitro doseganje dobrih pogojev za intubacijo na splošno niso potrebni veliki intubacijski odmerki.

Ker sta trajanje delovanja zdravila Norcuron in čas popuščenja njegovega učinka pri novorojenčkih in dojenčkih daljša kot pri večjih otrocih in odraslih bolnikih, potrebujejo manj pogoste vzdrževalne odmerke (glejte 'Pediatrični bolniki' v poglavju 5.1).

#### *Nedonošenčki*

Ni dovolj podatkov za določitev priporočenega odmerka vekuronijevega bromida pri nedonošenčkih.

#### *Kontinuirana infuzija pri pediatričnih bolnikih*

Ni dovolj podatkov glede kontinuirane infuzije vekuronija pri pediatričnih bolnikih, zato priporočil glede odmerjanja ni mogoče dati.

#### Odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic

Ni posebnih priporočil za odmerjanje, vendar so pri tej skupini bolnikov opazili podaljšano delovanje (glejte poglavje 4.4).

#### Odmerjanje pri bolnikih z okvaro jeter

Ni posebnih priporočil za odmerjanje, vendar so pri tej skupini bolnikov opazili podaljšano delovanje (glejte poglavje 4.4).

#### Odmerjanje pri bolnikih s prekomerno telesno maso:

Pri uporabi zdravila pri bolnikih s preveliko telesno maso ali izrazito veliko telesno maso (opredeljeno kot bolniki s telesno maso 30 % ali več nad idealno telesno maso) zmanjšajte odmerke upoštevajoč idealno telesno maso.

#### Večji odmerki:

Če obstaja razlog za izbiro večjih odmerkov pri posameznih bolnikih, upoštevajte, da so začete odmerke od 150 mikrogramov do 300 mikrogramov vekuronijevega bromida na kg telesne mase uporabili med kirurškimi posegi tako v halotanski anesteziji kot v nevroleptični anesteziji in dokler so pravilno vzdrževali ventilacijo bolnika, niso opazili neželenih učinkov na srčno-žilni sistem. Uporaba tako velikih odmerkov zdravila Norcuron farmakodinamično skrajša čas do nastopa učinkov in podaljša trajanje delovanja zdravila.

#### Odmerjanje pri carskem rezu:

Odmerek ne sme preseči 100 mikrogramov na kg telesne mase.

### **Način uporabe**

Zdravilo Norcuron je treba dajati po rekonstituciji. Dajemo ga intravensko, bodisi v obliki bolusne injekcije ali neprekinjene infuzije. Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov zdravila Norcuron.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Ker zdravilo Norcuron povzroča paralizo dihalnih mišic, je pri bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom, obvezno umetno predihavanje, dokler bolnik spet ne začne zadovoljivo spontano dihati.

Kot pri drugih zaviralcih živčno-mišičnega prenosa so tudi pri zdravilu Norcuron poročali o rezidualni relaksaciji. Da bi preprečili zaplete, ki nastanejo kot posledica rezidualne relaksacije, priporočamo, da

bolnika ekstubirate, ko mišična relaksacija dovolj popusti. Upoštevati morate tudi druge dejavnike, ki bi lahko povzročili rezidualno relaksacijo po odstranitvi tubusa iz dihalne poti v kooperativni fazi (na primer medsebojno delovanje z zdravili ali stanje bolnika). Po potrebi uporabite sugamadeks ali drugo zdravilo za nevtralizacijo tega učinka, še posebej v tistih primerih, ko je verjetnost za rezidualno relaksacijo večja, če ga že ne uporabljate v okviru standardne klinične prakse.

Po dajanju zaviralcev živčno-mišičnega prenosa lahko nastopijo anafilaktične reakcije. Vedno morate uvesti previdnostne ukrepe za zdravljenje tovrstnih reakcij. Posebne previdnostne ukrepe morate uvesti še posebej v primeru predhodne anafilaktične reakcije na mišične relaksante, ker so poročali o alergijski navzkrižni reaktivnosti na mišične relaksante.

Ker zdravilo Norcuron v kliničnem območju odmerjanja ne vpliva na delovanje srca in ožilja, ne zmanjša bradikardije, ki se lahko pojavi pri nekaterih vrstah anestetikov in opiatov ali zaradi vagusnih refleksov med operacijo. Zato je smiselno razmisliti o uporabi in/ali odmerjanju vagolitikov, kot je atropin, za premedikacijo ali ob uvajanju v anestezijo, kadar je pri kirurških posegih večja verjetnost vagalnih reakcij (npr. pri kirurških posegih, pri katerih uporabimo anestetike, za katere je znano, da spodbujajo delovanje vagusa, pri operacijah na očeh, v trebušni votlini, v anorektalnem predelu, itd.).

Na splošno so po dolgotrajni uporabi zaviralcev živčno-mišičnega prenosa na oddelkih za intenzivno nego opazili podaljšano paralizo in/ali šibkost skeletnih mišic. Da bi lahko preprečili morebitno podaljšanje zavore živčno-mišičnega prenosa in/ali preveliko odmerjanje, močno priporočamo, da nadzirate stopnjo mišične relaksacije med uporabo mišičnih relaksantov. Poleg tega morajo bolniki prejeti zadostno analgezijo in sedacijo. Tudi odmerek mišičnih relaksantov je treba titrirati glede na učinek pri posameznih bolnikih, kar naj naredi izkušen zdravnik, ki dobro pozna njihovo delovanje, oziroma kdo drug pod njegovim nadzorom, ob ustreznem nadzoru stopnje mišične relaksacije.

Po dolgotrajni uporabi nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov in kortikosteroidov na oddelkih za intenzivno nego so pogosto poročali o miopatiji. Pri bolnikih, ki prejemajo mišične relaksante in kortikosteroide, mora biti trajanje uporabe mišičnega relaksanta čimbolj omejeno.

### **Naslednja bolezenska stanja lahko spremenijo farmakokinetiko in/ali farmakodinamiko zdravila Norcuron:**

#### Bolezni jeter in/ali žolčnika in žolčevodov ter odpoved ledvic

Ker se vekuronij izloča z žolčem in sečem, je treba zdravilo Norcuron uporabljati previdno pri bolnikih s klinično pomembnimi jetrnimi boleznimi in/ali boleznimi žolčnika in žolčevodov in/ali odpovedjo ledvic. Pri teh skupinah bolnikov so opazili podaljšanje delovanja, še posebej pri dajanju velikih odmerkov vekuronija (150-200 mikrogramov/kg telesne mase) bolnikom z boleznimi jeter.

#### Zmanjšan pretok krvi

Stanja, pri katerih se zmanjša pretok krvi, kot so bolezni srca in ožilja, starost in prisotnost edemov, ki povečajo porazdelitveni volumen, lahko dodatno podaljšajo čas do začetka mišične relaksacije. Tudi dolžina delovanja je lahko podaljšana zaradi zmanjšanega plazemskega očistka.

#### Živčno-mišične bolezni

Kot druge mišične relaksante morate tudi zdravilo Norcuron uporabljati skrajno previdno pri bolnikih z živčno-mišičnimi boleznimi in po prebolelem poliomyelitisu, ker se pri njih odzivanje na tovrstna zdravila zelo spremeni. Velikost in vrsta te spremembe sta lahko zelo različni v teh primerih. Pri bolnikih z miastenijo gravis ali z Eaton-Lambertovim sindromom imajo lahko že majhni odmerki zdravila Norcuron močan učinek, zato morate odmerjanje prilagoditi bolnikovemu odzivu.

#### Hipotermija

Pri operacijah, ki jih izvajamo v hipotermiji, se okrepi in podaljša trajanje zavore živčno-mišičnega prenosa, ki jo povzroča zdravilo Norcuron.

### Debelost

Kot drugi zaviralci živčno-mišičnega prenosa ima lahko tudi zdravilo Norcuron podaljšano trajanje in traja pri njegovi uporabi spontano popuščanje zavore dlje časa pri bolnikih s preveliko telesno maso, ko se dani odmerki izračunajo glede na dejansko telesno maso.

### Opekline

Znano je, da se pri bolnikih z opeklinami pojavlja rezistenca na nedepolarizirajoče mišične relaksante. Priporočljivo je, da odmerek zdravila titirate glede na odziv.

### Stanja, ki lahko povečajo učinek zdravila Norcuron, so:

Hipokaliemija (npr. po hudem bruhanju, driski in med zdravljenjem z diuretiki), hipermagneziemija, hipokalcemija (po večji transfuziji), hipoproteinemija, dehidracija, acidoza, hiperkapnija in kaheksija.

### Bolniki z nadzorovanim vnosom natrija

Pri uporabi odmerkov, enakih oziroma večjih od 11,5 ml pripravljene raztopine, je treba upoštevati, da je vsebnost natrija enaka oziroma večja od 1 mmol (23 mg) natrija in morajo to upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Če je mogoče, morate torej odpraviti hude motnje ravnovesja elektrolitov, spremenjen pH krvi ali dehidracijo.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Za naslednja zdravila se je izkazalo, da vplivajo na učinkovitost in/ali trajanje delovanja nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov:

### **Učinki drugih zdravil na zdravilo Norcuron**

#### Povečanje učinka:

Halogenirani hlapni anestetiki okrepijo mišično relaksacijo, ki jo povzroči zdravilo Norcuron. Ta učinek pa postane viden šele pri vzdrževalnem odmerjanju (glejte tudi poglavje 4.2). Tudi nevtralizacija zavore z zaviralci acetilholinesteraze je lahko zavrta.

Po intubaciji s suksametonijem (glejte poglavje 4.2).

Dolgotrajna sočasna uporaba kortikosteroidov in zdravila Norcuron na oddelku za intenzivno nego lahko podaljša trajanje zavore živčno-mišičnega prenosa ali miopatijo (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.8).

Druga zdravila:

- antibiotiki: aminoglikozidni, linkozamidni in polipeptidni antibiotiki, acilaminopenicilinski antibiotiki.
- diuretiki, kinidin, magnezijeve soli, zaviralci kalcijevih kanalov, litijeve soli, cimetidin, lidokain in akutna uporaba fenitoina ali antagonistov receptorjev  $\beta$ .

Po pooperativni uporabi aminoglikozidov, linkozamida, polipeptidov in acilaminopenicilinskih antibiotikov ter kinidina in magnezijevih soli so poročali o povrnitvi mišične relaksacije (glejte tudi poglavje 4.4).

#### Zmanjšanje učinka:

Predhodno dolgotrajno zdravljenje s fenitoinom ali karbamazepinom.

#### Spremenljiv učinek:

Uporaba drugih nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov skupaj z zdravilom Norcuron lahko povzroči zmanjšanje ali okrepitev zavore živčno-mišičnega prenosa, odvisno od vrstnega reda uporabe in uporabljenega zaviralca živčno-mišičnega prenosa.

Kadar ga dajemo po zdravlilu Norcuron lahko suksametonijska poveča ali zmanjša mišično relaksacijo, ki jo povzroča zdravilo Norcuron.

## Učinek zdravila Norcuron na druga zdravila

### Učinek zdravila Norcuron na lidokain

Zdravilo Norcuron uporabljeno sočasno z lidokainom lahko povzroči hitrejši začetek delovanja lidokaina.

## 4.6 Nosečnost in dojenje

Podatki o uporabi zdravila Norcuron med nosečnostjo pri človeku ali živalih so nezadostni, da bi lahko ocenili njegove morebitne škodljive učinke na plod. Zdravilo dajemo nosečnicam le v primeru, da zdravnik oceni, da njegova korist odtehta tveganja.

### Carski rez

Raziskave z zdravilom Norcuron, danim v odmerkih do 100 mikrogramov/kg telesne mase, so pokazale, da je njegova uporaba pri carskem rezu varna. Pri carskem rezu odmerek ne sme preseči 100 mikrogramov/kg telesne mase.

V več kliničnih raziskavah zdravilo Norcuron ni vplivalo na oceno Apgar, kakor tudi ne na mišični tonus pri plodu in njegovo srčno-dihalno prilagajanje. Vzorčenje krvi iz popkovnice je jasno pokazalo, da prehaja skozi posteljico le zelo majhna količina zdravila Norcuron, ki pri novorojenčku nima nikakršnih kliničnih neželenih učinkov.

### Opomba:

Popuščanje mišične relaksacije, ki jo povzroča zdravilo Norcuron, je lahko zavrto ali nezadovoljivo pri bolnicah, ki prejemajo magnezijev sulfat zaradi nosečnostne toksemije, ker magnezijeve soli okrepijo mišično relaksacijo. Pri bolnicah, ki prejemajo magnezijev sulfat, morate torej odmerek zdravila Norcuron zmanjšati in ga previdno titrirati glede na moč kontrakcije mišice.

### Dojenje

Ni podatkov o uporabi zdravila Norcuron med dojenjem pri človeku. Zdravilo Norcuron smemo dati doječim materam le, če lečeči zdravnik meni, da njegove koristi odtehtajo tveganja.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ker se zdravilo Norcuron uporablja kot dodatek k splošni anesteziji, morate pri izvenbolnišničnih bolnikih upoštevati običajne previdnostne ukrepe po splošni anesteziji.

## 4.8 Neželeni učinki

Med najpogostejše neželene učinke sodijo spremembe vitalnih znakov in podaljšana mišična relaksacija. Najpogosteje prijavljeni neželeni učinki v okviru postmarketinških izkušenj so 'anafilaktične in anafilaktoidne reakcije' ter s tem povezani simptomi (pogostnost prijavljanja <1/100.000). Glejte tudi pojasnilo pod preglednico.

Skupine organskih sistemov po MedDRA	Prednostni izraz <sup>1</sup>	
	Občasni/redki (<1/100, >1/10.000)	Zelo redki (<1/10.000)
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost anafilaktične reakcije

<sup>1</sup> Pogostnosti so ocenjene na podlagi poročil v času postmarketinškega spremljanja in podatkov iz splošne literature.

Skupine organskih sistemov po MedDRA	Prednostni izraz <sup>1</sup>	
	Občasni/redki (<1/100, >1/10.000)	Zelo redki (<1/10.000)
		anafilaktoidne reakcije anafilaktični šok anafilaktoidni šok
Bolezni živčevja		flacidna paraliza
Srčne bolezni	tahikardija	
Žilne bolezni	hipotenzija	kolaps krvnega obtoka in šok pordelost oz. naval vročine
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		bronhospazem
Bolezni kože in podkožja		angionevrotični edem urtikarija izpuščaj eritematozni izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišična šibkost <sup>2</sup> steroidna miopatija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	neučinkovito zdravilo zmanjšan učinek zdravila ali terapevtski odziv  povečan učinek zdravila ali terapevtski odziv	obrazni edem bolečine na mestu injiciranja  reakcija na mestu injiciranja
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	podaljšana mišična relaksacija zapoznelo zbujanje iz anestezije	Zapleti na dihalni poti pri anesteziji

MedDRA verzija 8.0

#### Podaljšana zavora živčno-mišičnega prenosa

Najpogostejši neželeni učinek na nedepolarizirajoče mišične relaksante kot razred zdravil je podaljšanje farmakološkega delovanja zdravila preko potrebnega časa. Lahko sega od šibkosti skeletnih mišic do globoke in podaljšane paralize skeletnih mišic, ki povzroči dihalno insuficienco ali zastoj dihanja. Poročali so o nekaj primerih miopatije po uporabi zdravila Norcuron na oddelku za intenzivno nego skupaj s kortikosteroidi (glejte poglavje 4.4).

#### Anafilaktične reakcije

Poročali so o hudih anafilaktičnih reakcijah na mišične relaksante, vključno z zdravilom Norcuron, vendar so te zelo redke. Anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije običajno zajemajo več znakov ali simptomov, npr. bronhospazem, srčnožilne spremembe (npr. hipotenzijo, tahikardijo, kolaps krvnega obtoka – šok) ter kožne spremembe (npr. angioedem, urtikarijo). Te reakcije so bile v nekaterih primerih smrtne. Zaradi možne resnosti teh reakcij moramo vedno predpostavljati, da se lahko pojavijo, in uvesti potrebne previdnostne ukrepe.

#### Sproščanje histamina in histaminoidne reakcije

Znano je, da lahko mišični relaksanti spodbudijo tako lokalno sproščanje histamina na mestu injiciranja kot sistemsko sproščanje histamina, zato morate med njihovo uporabo vedno upoštevati

<sup>2</sup> po dolgotrajni uporabi na oddelku za intenzivno nego

možnost, da se bo na mestu injiciranja pojavilo srbenje in rdečina in/ali da bodo nastopile generalizirane histaminoidne (anafilaktoidne) reakcije (glejte tudi anafilaktične reakcije zgoraj).

Eksperimentalne raziskave intradermalnega injiciranja zdravila Norcuron so pokazale, da to zdravilo povzroča le majhno lokalno sproščanje histamina. Nadzorovana preskušanja pri ljudeh niso pokazala nikakršnega pomembnega povečanja plazemske koncentracije histamina po intravenskem dajanju zdravila Norcuron, vendar pa so pri široki uporabi zdravila Norcuron redko poročali prav o takšnih primerih.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V primeru prevelikega odmerjanja in podaljšane mišične relaksacije naj bo bolnik še naprej umetno predihavan in sediran. V tem primeru imamo na voljo dve možnosti za odpravo zavore živčno-mišičnega prenosa: (1) zdravilo sugamadeks lahko uporabimo za odpravo močne (globoke) in manj močne zavore. Odmerek sugamadeksa, ki ga je treba dati bolniku, je odvisen od stopnje zavore živčno-mišičnega prenosa. (2) Zaviralec acetilholinesteraze (npr. neostigmin, edrofonij, piridostigmin) pa lahko uporabimo, ko se začne spontano popuščanje mišične relaksacije, in ga je treba dati v ustreznih odmerkih.

Če z dajanjem zaviralca acetilholinesteraze ne odpravite živčno-mišičnih učinkov zdravila Norcuron, nadaljujte z umetnim predihavanjem pljuč, dokler bolnik ne začne spontano dihati. Ponovno dajanje zaviralca acetilholinesteraze je lahko nevarno.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Mišični relaksanti s perifernim delovanjem,  
Oznaka ATC: MO3AC03

Zdravilo Norcuron (vekuronijev bromid) je nedepolarizirajoči mišični relaksanti s kemičnim imenom aminosteroid 1-(3 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diacetoksi-2 $\beta$  piperidino-5 $\alpha$ -androstan-16 $\beta$ -il)-1 metilpiperidinijev bromid.

Zdravilo Norcuron zavira prenos signala med končičem motoričnega živca in progasto mišico tako, da se kompetitivno veže namesto acetilholina na nikotinske receptorje na motorični končni ploščici progaste mišice.

Za razliko od depolarizirajočih mišičnih relaksantov, kot je suksametonij, zdravilo Norcuron ne povzroča mišičnih fascikulacij.

V razponu kliničnih odmerkov zdravilo Norcuron nima nikakršnega vagolitičnega delovanja in ne zavira delovanja ganglijev.

#### Trahealna intubacija

V 90 do 120 sekundah po intravenskem dajanju odmerka od 80 do 100 mikrogramov vekuronijevega bromida na kilogram telesne mase s tem zdravilom dosežemo dobre do odlične razmere za endotrahealno intubacijo, v 3 do 4 minutah po dajanju teh odmerkov pa povzroči splošno mišično ohromelost, primerno za vse vrste kirurških posegov. Pri navedenem odmerku traja delovanje zdravila od 24 do 60 minut do povrnitve 25 % izhodiščne moči kontrakcije mišice (klinično trajanje) in približno 60 do 80 minut do povrnitve 95 % izhodiščne moči kontrakcije mišice. Po dajanju večjih odmerkov zdravila Norcuron se čas do nastopa največje zavore živčno-mišičnega prenosa skrajša, trajanje delovanja pa podaljša.

#### Neprekinjeno intravensko infundiranje

Če dajemo zdravilo Norcuron z neprekinjeno intravensko infuzijo, lahko vzdržujemo 90-odstotno zavoro živčno-mišičnega prenosa v stanju dinamičnega ravnovesja ob stalni hitrosti dovajanja zdravila, ne da bi se klinično pomembno podaljšal čas njenega popuščanja ob koncu infuzije.



Zdravilo Norcuron nima nikakršnih kumulativnih učinkov, če dajemo vzdrževalne odmerke ob 25 % povrnitvi izhodiščne moči kontrakcije mišice. Dajemo lahko več vzdrževalnih odmerkov zaporedoma.

Zaradi opisanih lastnosti lahko zdravilo Norcuron uporabljamo tako za kratkotrajne kot za dolgotrajne kirurške posege.

#### Popuščanje zavore živčno-mišičnega prenosa

Delovanje vekuronija lahko izničimo bodisi z zdravilno učinkovino sugamadeks ali pa z zaviralci acetilholinesteraze, kot so neostigmin, piridostigmin in edrofonij.

Sugamadeks lahko uporabljamo za rutinsko odpravo zavore živčnomišičnega prenosa pri vrednosti 1-2 PTC (post-tetanic counts) po tetanični stimulaciji, do ponovnega pojava T2.

Zaviralce acetilholinesteraze lahko damo ob ponovnem pojavu T2 ali ob prvih kliničnih znakih popuščanja zavore.

#### Pediatrični bolniki

Novorojenčki in dojenčki:

Ugotovili so, da je pri novorojenčkih in dojenčkih odmerek ED<sub>95</sub> za vekuronijev bromid pri anesteziji z dušikovim oksidom in kisikom približno enak (okoli 47 mikrogramov/kg telesne mase) kot pri odraslih.

Nastop delovanja zdravila Norcuron pri novorojenčkih in dojenčkih je znatno hitrejši kot pri otrocih in odraslih, verjetno zaradi krajšega obtočnega časa in sorazmerno velikega minutnega srčnega volumna. Hitrejši nastop delovanja lahko razložimo tudi z večjo občutljivostjo živčno-mišičnih stikov na delovanje mišičnih relaksantov pri teh bolnikih.

Pri zdravilu Norcuron sta trajanje delovanja in čas zmanjševanja zavore daljša pri novorojenčkih in dojenčkih kot pri odraslih. Vzdrževalne odmerke zdravila Norcuron je treba torej dajati manj pogosto.

Otroci:

Pri otrocih so ugotovili, da je odmerek ED<sub>95</sub> za vekuronijev bromid pri anesteziji z dušikovim oksidom in kisikom večji kot pri odraslih (81 mikrogramov v primerjavi z 43 mikrogramov/kg telesne mase). V primerjavi z odraslimi je trajanje delovanja pri uporabi zdravila Norcuron pri otrocih na splošno krajše za približno 30 %, čas zmanjševanja zavore pa za 20-30 %.

Podobno kot pri odraslih tudi pri pediatričnih bolnikih niso opažali kumulativnih učinkov pri večkratnem dajanju vzdrževalnih odmerkov v višini približno ene četrtine začetnega odmerka, danih ob 25 % povrnitvi izhodiščne moči kontrakcije mišice.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Porazdelitev

Pri intravenskem dajanju 100 do 150 mikrogramov/kg telesne mase vekuronija znaša razpolovna doba porazdelitve vekuronija približno 1,2-1,4 minute.

Vekuronij se pretežno porazdeli v zunajcelični tekočini. Pri stanju dinamičnega ravnovesja je porazdelitveni volumen pri odraslih bolnikih 0,19-0,51 l.kg<sup>-1</sup>.

Presnova

Plazemski očistek vekuronija je 0,05 do 0,17 ml.kg<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup>, njegova razpolovna doba izločanja iz plazme pa 36 do 117 minut.

Obseg presnove vekuronija je razmeroma majhen. Pri človeku v jetrih nastaja 3-hidroksi derivat, ki povzroča za približno 50 % šibkejšo mišično relaksacijo kot vekuronij. Pri bolnikih brez okvare ledvic ali jeter je plazemska koncentracija tega derivata pod mejo detekcije in ne prispeva k mišični relaksaciji po dajanju zdravila Norcuron.

Izločanje

Poglavitna pot izločanja zdravila je z žolčem. Ocenjujejo, da se po intravenskem dajanju zdravila Norcuron v 24 urah kar 40 do 60 % danega odmerka izloči v žolč v obliki monokvarternih spojin. Približno 95 % teh monokvarternih spojin je nespremenjen vekuronij, manj kot 5 % pa 3-hidroksi

vekuronij. Pri bolnikih z jetrnimi boleznimi in/ali boleznimi žolčnika in žolčevodov so opažali podaljšano trajanje delovanja, verjetno kot posledica zmanjšane očistka, ki vodi do povečane razpolovne dobe izločanja zdravila.

Izločanje zdravila skozi ledvice je razmeroma majhno. Količina monokvarternih spojin izločenih s sečem, ki so ga zbirali z intravezikalnim katetrom 24 ur po dajanju zdravila Norcuron, znaša 30 % danega odmerka. Pri bolnikih z okvaro ledvic je lahko trajanje delovanja zdravila podaljšano. To je verjetno posledica povečane občutljivosti za vekuronij, lahko pa bi bilo tudi posledica zmanjšane plazemskega očistka.

#### *Pediatrična populacija*

Podatki o uporabi vekuronija pri pediatrični populaciji so omejeni. Po intravenski aplikaciji je plazemski očistek vekuronija pri novorojenčkih, dojenčkih in otrocih podoben ( $2,8 - 9,0 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) in se ne razlikuje od očistka pri odraslih bolnikih. V stanju dinamičnega ravnovesja je volumen porazdelitve pri dojenčkih podoben tistemu pri odraslih ( $0,29 - 0,43 \text{ l/kg}$ ), medtem ko je pri otrocih malo manjši ( $0,19 - 0,32 \text{ l/kg}$ ).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Vekuronijev bromid ni pokazal nikakršne genotoksičnosti, embriotoksičnosti ali teratogenosti. Raziskave toksičnosti enkratnih odmerkov ali večkratnih odmerkov pri podganah, psih in mačkah niso pokazale nobenega posebnega tveganja za ljudi.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Zdravilo Norcuron je na voljo v obliki liofiliziranega praška, ki vsebuje:

- citronska kislina monohidrat
- natrijev hidrogenfosfat dihidrat
- manitol
- natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
- fosforjevo (V) kislino (za uravnavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Kot za mnoga druga zdravila so tudi pri zdravilu Norcuron dokumentirali inkompatibilnost ob njegovem dodajanju tiopentalu.

Razen za tiste raztopine, za katere so dokazali, da je zdravilo Norcuron kompatibilno z njimi, ni priporočljivo mešanje zdravila Norcuron z drugimi raztopinami ali zdravili v isti brizgi ali vrečki (glejte poglavje 6.6.)

Če dajete zdravilo Norcuron po isti infuzijski liniji, ki jo uporabljate tudi za druga zdravila, je pomembno, da to infuzijsko linijo dobro izperete (npr. z raztopino natrijevega klorida  $9 \text{ mg/ml}$ ) med dajanjem zdravila Norcuron in zdravil, za katere so pokazali inkompatibilnost z zdravilom Norcuron ali pri katerih kompatibilnost z zdravilom Norcuron ni bila ugotovljena.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Raziskave so pokazale, da je zdravilo med uporabo (to je po rekonstituciji) kemično in fizikalno stabilno 24 ur pri temperaturi od 15 do 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in naj običajno ne bi presegali 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je rekonstitucija oz. redčenje (ipd.) potekalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo lahko shranjujete do izteka roka uporabnosti, ki je naveden na obojnini, pod pogojem, da ga shranjujete pod predpisanimi pogoji.

Za pogoje shranjevanja rekonstituirane raztopine glejte poglavje 6.3.

Zdravila Norcuron ne smete uporabljati, če raztopina po rekonstituciji vsebuje delce ali če ni bistra.

#### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Vsebnik za prašek je steklena ampula (brezbarvno steklo hidrolitske odpornosti tipa I).

Škatla z 10 ampulami, od katerih vsaka vsebuje 4 mg vekuronijevega bromida.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

##### **Rekonstitucija:**

Z dodatkom 1 ml vode za injekcije k prašku, dobite izotonično, bistro in praktično brezbarvno raztopino s pH 4, ki vsebuje 4 mg vekuronijevega bromida na ml.

(4 mg/ml)

Da bi dobili raztopino z manjšo koncentracijo, lahko zdravilo Norcuron 4 mg rekonstituirate tudi z volumnom do 4 ml naslednjih raztopin za infundiranje:

- z raztopino glukoze 50 mg/ml
- z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml
- z raztopino Ringerjevega laktata
- z raztopino Ringerjevega laktata in raztopino glukoze 50 mg/ml
- z raztopino glukoze 50 mg/ml in raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml

##### **Kompatibilnost:**

a) Ko zdravilo Norcuron rekonstituirate z vodo za injekcije, lahko dobljeno raztopino mešate z naslednjimi infuzijskimi raztopinami, pakiranimi v PVC ali steklo, do razredčitve največ 40 mg/liter :

- z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml
- z raztopino glukoze 50 mg/ml
- z Ringerjevo raztopino

- z Ringerjevo glukozo

b) Omenjeno rekonstituirano raztopino lahko tudi injicirate v linijo tekoče infuzije naslednjih raztopin:

- raztopine Ringerjevega laktata
- raztopine Ringerjevega laktata in raztopine glukoze 50 mg/ml
- raztopine glukoze 50 mg/ml in raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml
- Haemaccela
- Dextrana-40 50 mg/ml in raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml

Raziskave kompatibilnosti z drugimi infuzijskimi raztopinami niso bile opravljene.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

N.V Organon  
Kloosterstraat 6  
5349AB Oss  
Nizozemska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

5363-I-432/11

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum zadnjega podaljšanja: 11. junij 2010

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

6. september 2012