

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Norcuron, 10 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka zawiera 10 mg bromku wekuronium (*Vecuronii bromidum*), co odpowiada 10 mg bromku wekuronium na 1 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Norcuron znajduje zastosowanie jako produkt pomocniczy w znieczuleniu ogólnym u dorosłych, noworodków, niemowląt, dzieci i młodzieży w celu ułatwienia intubacji dotchawiczej oraz w celu uzyskania zwiótczenia mięśni szkieletowych podczas zabiegów chirurgicznych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy do podawania dożylnego

Dawkowanie

Tak jak inne leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, Norcuron powinien być podawany wyłącznie przez, lub pod nadzorem doświadczonych klinicystów, zaznajomionych z działaniem i stosowaniem tych leków.

Podobnie jak w przypadku innych leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, dawkę produktu leczniczego Norcuron należy dobierać indywidualnie u poszczególnych pacjentów. W czasie ustalania dawki należy wziąć pod uwagę metodę znieczulenia, spodziewany czas trwania zabiegu chirurgicznego, możliwe interakcje z innymi lekami podawanymi przed lub w czasie trwania znieczulenia oraz stan pacjenta.

Zalecane jest właściwe monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w celu oceny stopnia bloku nerwowo-mięśniowego oraz jego ustępowania.

Wziewne leki znieczulające nasilają działanie zwiótczające bromku wekuronium. Działanie tych leków nabiera klinicznego znaczenia wraz z trwaniem znieczulenia, kiedy osiągną one takie stężenie w tkankach, które wywoła interakcję z bromkiem wekuronium. Wobec tego, w trakcie długich znieczuleń (dłuższych niż 1 godzina) z użyciem leków wziewnych, należy modyfikować dawkowanie produktu leczniczego Norcuron, podając rzadziej mniejsze dawki lub zmniejszając szybkość podawania produktu we wlewie dożylnym (patrz punkt 4.5).

Podane poniżej zalecane dawki produktu leczniczego Norcuron służą jako ogólne wytyczne do intubacji dotchawiczej oraz zwiótczenia mięśni w krótko- i długotrwałych zabiegach chirurgicznych u pacjentów dorosłych.

Intubacja dotchawicza

Standardową dawką do intubacji w przebiegu rutynowego znieczulania jest 0,08 do 0,1 mg/kg mc. bromku wekuronium. Odpowiednie warunki do wykonania intubacji osiąga się u większości pacjentów w ciągu 90 do 120 sekund od podania.

Dawkowanie produktu leczniczego Norcuron w zabiegach chirurgicznych po intubacji z użyciem sukcynylocholiny

Zalecane dawki: 0,03 do 0,05 mg/kg mc. bromku wekuronium.

Jeżeli do intubacji używa się sukcynylocholiny, podanie produktu leczniczego Norcuron należy opóźnić aż do czasu, gdy u pacjenta ustąpi klinicznie blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołana sukcynylocholiną.

Dawki podtrzymujące

Zalecaną dawką podtrzymującą jest 0,02 do 0,03 mg/kg mc. bromku wekuronium. Dawki podtrzymujące należy podawać, gdy reakcja skurczowa na bodziec powraca do 25% wartości kontrolnej.

Infuzja ciągła

Jeżeli produkt leczniczy Norcuron podawany jest w ciągłym wlewie dożylnym, zalecane jest podanie dawki początkowej bromku wekuronium (patrz „Intubacja dotchawicza”) a gdy zaczyna ustępować blokada nerwowo-mięśniowa, należy rozpocząć podawanie produktu we wlewie dożylnym.

Szybkość wlewu należy tak ustalić, aby wartość reakcji skurczowej na bodziec wynosiła 10% wartości kontrolnej lub, aby utrzymać jedną lub dwie odpowiedzi na ciąg czterech impulsów.

U dorosłych, przy znieczuleniu dożylnym, szybkość wlewu wymagana do utrzymania bloku nerwowo-mięśniowego na tym poziomie wynosi 0,8 do 1,4 µg/kg mc./min bromku wekuronium. Dawkowanie u noworodków i niemowląt patrz poniżej. Zalecane jest ciągłe monitorowanie bloku nerwowo-mięśniowego ze względu na różnice indywidualne oraz zastosowane metody znieczulenia ogólnego.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Można stosować te same dawki intubacyjne i podtrzymujące, tak jak u młodszych osób dorosłych (odpowiednio, 0,08 do 0,1 mg/kg mc. i 0,02 do 0,03 mg/kg mc.). Jednakże, u osób w podeszłym wieku, czas działania produktu jest przedłużony, w porównaniu do osób młodszych, ze względu na zmiany mechanizmów farmakokinetycznych. Czas pojawienia się działania produktu u osób w podeszłym wieku jest podobny do tego, który występuje u młodszych dorosłych.

Dzieci i młodzież

Młodzież (12 do 17 lat)

Ze względu na niewiele danych na temat dawkowania produktu u młodzieży, doradza się stosowanie tych samych dawek, co u dorosłych, w oparciu o rozwój fizjologiczny w tym wieku.

Dzieci (2 do 11 lat)

Wymagania dla dawkowania produktu u dzieci są większe niż u dorosłych i noworodków (patrz punkt 5.1 Stosowanie u dzieci). Jednakże, zwykle wystarczają te same dawki intubacyjne i podtrzymujące, co dla dorosłych (odpowiednio, 0,08 do 0,1 mg/kg mc. i 0,02 do 0,03 mg/kg mc.). Ponieważ czas trwania działania leku u dzieci jest krótszy, wymagane jest częstsze podawanie dawek podtrzymujących.

Noworodki (0 do 27 dni) i niemowlęta (28 dni do 23 miesięcy)

Z powodu możliwej zmienności wrażliwości płytki nerwowo-mięśniowej, zwłaszcza u noworodków i prawdopodobnie u niemowląt w wieku do 4 miesięcy, zaleca się podanie początkowej dawki testowej 0,01 do 0,02 mg/kg mc. bromku wekuronium, a następnie rosnących dawek, aż do uzyskania 90 do 95% stłumienia reakcji skurczowej na bodziec. Podczas zabiegów chirurgicznych u noworodków, dawka bromku wekuronium nie powinna przekraczać 0,1 mg/kg mc.

Wymagania dla dawkowania u starszych niemowląt (5 do 23 miesięcy) są takie same jak u dorosłych. Jednakże, ponieważ czas do wystąpienia działania produktu leczniczego Norcuron u tych pacjentów jest znacznie krótszy niż u dorosłych i dzieci, na ogół nie jest wymagane stosowanie dużych dawek intubacyjnych, dla szybkiego wystąpienia dobrych warunków dla intubacji.

Czas działania i czas ustąpienia bloku po podaniu produktu leczniczego Norcuron jest dłuższy u noworodków i niemowląt niż u dzieci i dorosłych. Dlatego dawki podtrzymujące u noworodków i niemowląt produktu leczniczego Norcuron powinny być rzadziej podawane (patrz punkt 5.1 Stosowanie u dzieci).

Noworodki przedwcześnie urodzone (wcześniaki)

Nie ma wystarczających danych do potwierdzenia zaleceń dotyczących dawkowania bromku wekuronium u noworodków przedwcześnie urodzonych.

Wlew ciągły u dzieci i młodzieży

Dane dotyczące podawania wekuronium we wlewie ciągłym u dzieci i młodzieży są niewystarczające, dlatego nie można ustalić zalecanego dawkowania.

Dawkowanie u pacjentów z nadwagą i otyłych

Przy stosowaniu produktu u pacjentów z nadwagą lub otyłych (wg definicji, u których masa ciała jest o 30% lub więcej większa od należnej masy ciała) dawki produktu leczniczego Norcuron należy zmniejszyć, biorąc pod uwagę beztłuszczową masę ciała.

Większe dawki

Jeżeli zaistnieje powód wyboru większych dawek dla poszczególnych pacjentów, to wówczas, podczas zabiegów chirurgicznych, zarówno w znieczuleniu halotanowym, jak i neuroleptycznym, podaje się dawki początkowe od 0,15 mg do 0,3 mg/kg mc. bromku wekuronium, bez występowania działań niepożądanych dotyczących serca i naczyń o ile utrzymuje się odpowiednią wentylację. Stosowanie tych większych dawek bromku wekuronium skraca czas wystąpienia działania i wydłuża czas jego działania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Norcuron przed zastosowaniem należy rozpuścić. Norcuron podaje się dożylnie w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu lub w infuzji ciągłej (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną wekuronium lub jon bromkowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Norcuron powoduje zwiotczenie mięśni oddechowych. U pacjentów, którym jest podawany, konieczne jest stosowanie mechanicznej wentylacji, do momentu powrotu własnej czynności oddechowej. W przypadku wystąpienia trudności związanych z intubacją powodujących kliniczną konieczność natychmiastowego zniesienia blokady nerwowo-mięśniowej po podaniu wekuronium, należy rozważyć podanie sugammadeksu.

Tak jak w przypadku innych leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, w przypadku produktu leczniczego Norcuron opisywano resztkową kuraryzację. W celu zapobiegania powikłaniom, wynikającym z resztkowej kuraryzacji, zaleca się ekstubację pacjenta dopiero, gdy blokada nerwowo-

mięśniowa ustąpi. Należy także uwzględnić inne czynniki mogące powodować reszkową kuraryzację po ekstubacji w fazie pooperacyjnej (takie jak interakcje lekowe lub stan pacjenta). Jeżeli lek nie jest stosowany w ramach standardowej praktyki klinicznej, należy rozważyć zastosowanie sugammadeksu lub innego leku odwracającego działanie produktu, zwłaszcza w tych przypadkach, w których reszkowa kuraryzacja jest bardziej prawdopodobna.

Po zastosowaniu leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe mogą wystąpić reakcje anafilaktyczne. Należy zawsze być przygotowanym do ich opanowania. Zwłaszcza w przypadku wcześniejszego występowania reakcji anafilaktycznych po podaniu leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Szczególne środki ostrożności należy przedsięwziąć w przypadku pacjentów, u których występowały uprzednio krzyżowe reakcje anafilaktyczne na leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Bromek wekuronium w dawkach klinicznych nie wpływa na serce i naczynia. Nie łagodzi bradykardii mogącej występować w wyniku zastosowania innych leków znieczulających i opiatów, lub w wyniku odruchów z nerwu błędnego podczas zabiegu chirurgicznego. Dlatego, ponowna ocena zastosowania i (lub) dawkowania leków wagolitycznych, takich jak atropina w premedykacji lub przy wprowadzaniu do znieczulenia, może być przydatna w zabiegach chirurgicznych, podczas których możliwe jest wystąpienie reakcji ze strony nerwu błędnego (np. zabiegach chirurgicznych, w których stosuje się leki znieczulające o znanych działaniach pobudzających nerw błędny, zabiegach okulistycznych, w obrębie jamy brzusznej lub zabiegach w okolicy odbytnicy i odbytu, itp.)

Ogólnie, po długotrwałym stosowaniu leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe w Oddziałach Intensywnej Opieki Medycznej, odnotowywano przedłużone porażenie i (lub) osłabienie mięśni szkieletowych. Aby wykluczyć możliwe przedłużenie bloku nerwowo-mięśniowego i (lub) przedawkowanie produktu leczniczego, zaleca się monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego przez cały czas stosowania tych leków. Ponadto, pacjenci powinni otrzymać odpowiednie leki przeciwbólowe i uspokajające. Dawkę leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe należy dobierać starannie, w zależności dla poszczególnych pacjentów. Produkt powinien być stosowany przez lub pod nadzorem doświadczonych klinicystów, zaznajomionych z jego działaniem z zastosowaniem odpowiednich sposobów monitorowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Po długotrwałym stosowaniu niedepolaryzujących leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe w Oddziałach Intensywnej Opieki Medycznej, w połączeniu z terapią kortykosteroidową często opisywano występowanie miopatii. Dlatego, u pacjentów otrzymujących zarówno leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, jak i kortykosteroidy, czas stosowania środka blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe powinien być ograniczony do minimum.

Poniższe warunki mogą wpływać na farmakokinetykę i (lub) farmakodynamikę produktu leczniczego Norcuron:

Choroba wątroby i (lub) dróg żółciowych oraz niewydolność nerek

Bromek wekuronium jest wydalany z moczem i żółcią, Norcuron należy ostrożnie stosować u pacjentów z klinicznie istotnymi chorobami wątroby i (lub) dróg żółciowych i (lub) niewydolnością nerek. U tych pacjentów obserwowano przedłużone działanie produktu, zwłaszcza, gdy duże dawki bromku wekuronium (0,15 do 0,2 mg/kg mc.) podawano pacjentom z chorobami wątroby.

Spowolniony przepływ krwi

Stany chorobowe związane ze spowolnionym przepływem krwi takie jak: choroby serca i naczyń, podeszły wiek i stany obrzękowe powodujące zwiększenie objętości dystrybucji mogą opóźniać wystąpienie działania produktu. Czas działania także może być przedłużony, ze względu na zmniejszony klirens osoczowy.

Choroby nerwów i mięśni

Norcuron podobnie jak inne leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe powinien być stosowany z maksymalną ostrożnością u pacjentów z chorobami nerwowo-mięśniowymi lub po przebytych zapaleniu substancji szarej rdzenia (*Poliomyelitis*), ponieważ u tych pacjentów reakcja na jego podanie może być znacznie zmieniona. Natężenie i rodzaje tych zmian mogą być bardzo różne. U pacjentów z *Myasthenia gravis* lub zespołem miastenicznym Eatona-Lamberta nawet małe dawki bromku wekuronium mogą działać bardzo silnie, dlatego dawkowanie należy dostosować do mierzonego napięcia mięśni.

Hipotermia

Podczas wykonywania zabiegów chirurgicznych w obniżonej temperaturze działanie blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe produktu leczniczego Norcuron jest nasilone i wydłużone.

Otyłość

Podobnie jak w przypadku innych leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, produkt leczniczy Norcuron może wydłużać działanie blokujące połączenia nerwowo-mięśniowe i czas samoistnego powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego u osób otyłych, gdy podawane dawki zostały ustalone w oparciu o rzeczywistą masę ciała.

Oparzenia

Wiadomo, że u pacjentów z oparzeniami rozwija się oporność na niedepolaryzujące leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Zaleca się dostosowanie indywidualnej dawki w takich przypadkach.

Czynniki mogące zwiększać działanie produktu leczniczego Norcuron

Hipokaliemia (np. po ciężkich wymiotach, bieguncie i lekach moczopędnych), hipermagnezemia, hipokalcemia (po licznych przetoczeniach krwi), hipoproteinemia, odwodnienie, kwasica, hiperkapnia, wyniszczenie.

Należy, zatem, o ile jest to możliwe wyrównać poważne zaburzenia elektrolitowe, nieprawidłowe pH krwi lub odwodnienie przed zastosowaniem produktu leczniczego Norcuron.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wykazano, że na siłę i (lub) czas działania niedepolaryzujących leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe wpływają następujące produkty lecznicze:

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Norcuron

Zwiększenie działania

Halogenowane wziewne leki znieczulające nasilają blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołany produktem leczniczym Norcuron. Działanie to staje się widoczne dopiero podczas dawkowania podtrzymującego (patrz także punkt 4.2). Odwrócenie bloku inhibitorami antycholinesterazy także może być zahamowane.

Po intubacji z sukcynylocholiną (patrz punkt 4.2).

Długotrwałe równoczesne stosowanie kortykosteroidów i produktu leczniczego Norcuron w Oddziałach Intensywnej Opieki Medycznej może spowodować przedłużenie czasu trwania bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego lub miopatię (patrz także punkty 4.4 i 4.8).

Inne leki

- Antybiotyki: antybiotyki aminoglikozydowe, linkozamidowe i polipeptydowe oraz acyloaminopenicyliny.
- Leki moczopędne, chinidyna, sole magnezu, leki blokujące kanał wapniowy, sole litu, cymetydyna, lidokaina oraz fenytoina lub leki blokujące receptory beta adrenergiczne, podawane „na ostro”.

Po podawaniu po zabiegu chirurgicznym antybiotyków aminoglikozydowych, linkozamidowych, polipeptydowych i acyloaminopenicylinowych, chinidyny i soli magnezu opisywano ponowną kuraryzację (patrz punkt 4.4).

Zmniejszenie działania

Upřednie długotrwałe podawanie fenytoiny lub karbamazepiny.

Naprzemiennie działanie

Podawanie innych niedepolaryzujących leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe w połączeniu z produktem leczniczym Norcuron może spowodować zmniejszenie lub zwiększenie bloku nerwowo-mięśniowego, zależnie od porządku podawania i stosowanego środka blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Sukcynylocholina podana po podaniu produktu leczniczego Norcuron może powodować zwiększenie lub zmniejszenie działania produktu leczniczego Norcuron blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Wpływ produktu leczniczego Norcuron na inne produkty lecznicze

Wpływ produktu leczniczego Norcuron na lidokainę

Norcuron, w połączeniu z lidokainą, może spowodować szybszy początek działania lidokainy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Cięcie cesarskie

Badania z produktem leczniczym Norcuron, podawanym w dawkach do 0,1 mg/kg mc., wykazały bezpieczeństwo jego stosowania w cięciu cesarskim. W cięciu cesarskim, dawka nie powinna przekraczać 0,1 mg/kg mc.

W kilku badaniach klinicznych wykazano, że Norcuron nie wpływał na wynik w skali Apgar, napięcie mięśniowe ani dostosowanie układu krążenia i oddechowego płodu. Na podstawie pobieranych próbek krwi z pępowiny wyraźnie widać, że bromek wekuronium przenika przez barierę łożyskową jedynie w niewielkim stopniu, nie prowadząc do wystąpienia działań niepożądanych mających znaczenie kliniczne u noworodka.

Uwaga: odwrócenie bloku nerwowo-mięśniowego wywołane produktem leczniczym Norcuron może być zahamowane lub zachodzić w niewystarczającym stopniu u pacjentek otrzymujących sole magnezu z powodu zatrucia ciążowego, ponieważ nasilają one blokadę nerwowo-mięśniową. Zatem u tych pacjentek dawki produktu leczniczego Norcuron należy zmniejszyć i dostosować indywidualnie do potrzeb.

Karmienie piersią

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Norcuron u kobiet w czasie laktacji. Produkt można podawać matkom karmiącym piersią jedynie wówczas, gdy lekarz prowadzący uzna, że potencjalne korzyści przeważają nad możliwymi zagrożeniami.

Płodność

Wyniki badań na zwierzętach nie wskazują na wpływ produktu leczniczego Norcuron na płodność. Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Norcuron u zwierząt i kobiet w okresie ciąży umożliwiających ocenę potencjalnego zagrożenia dla płodu. Bromek wekuronium można stosować u kobiet w ciąży jedynie wówczas, gdy lekarz uzna, że potencjalne korzyści przeważają nad możliwymi zagrożeniami.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Norcuron wywiera wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Norcuron jest stosowany jako lek wspomagający w znieczuleniu ogólnym, u pacjentów ambulatoryjnych należy wprowadzić szczególne środki ostrożności, stosowane po znieczuleniu ogólnym.

4.8 Działania niepożądane

Częstości występowania określa się w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane leków występują rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$). Najczęściej występujące działania niepożądane obejmują zmiany w czynnościach życiowych i przedłużony blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi podczas obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne i objawy z nimi związane (częstość zgłaszania $< 1/100\ 000$). Patrz także wyjaśnienia w tabeli poniżej.

Klasyfikacja układów i narządów (ang. MedDRA)	Preferowany termin ¹	
	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) lub rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość Reakcja anafilaktyczna Reakcja anafilaktoidalna Wstrząs anafilaktyczny Wstrząs anafilaktoidalny
Zaburzenia układu nerwowego		Porażenie wiotkie
Zaburzenia serca	Tachykardia	
Zaburzenia naczyniowe	Hipotensja	Zapaść krążeniowa i wstrząs Nagłe zaczerwienienie skóry
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Skurcz oskrzeli
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Obrzęk naczynioruchowy Pokrzywka Wysypka Wysypka rumieniowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej		Osłabienie mięśni ² Miopatia steroidowa ²
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Lek nieskuteczny Zmniejszenie działania leku/odpowiedzi terapeutycznej Zwiększenie działania leku/odpowiedzi terapeutycznej	Obrzęk twarzy Ból w miejscu wstrzyknięcia Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Przedłużony blok nerwowo-mięśniowy Opóźnienie wychodzenia ze znieczulenia	Powikłania znieczulenia związane z drogami oddechowymi

MedDRA wersja 8.0

¹Częstości są oszacowane na podstawie raportów z obserwacji po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oraz danych z piśmiennictwa ogólnego.

²Po przewlekłym stosowaniu w oddziałach intensywnej opieki medycznej

Przedłużony blok nerwowo-mięśniowy

Bardzo często występującą reakcją niepożądaną na niedepolaryzujące leki blokujące, jako klasę leków, jest przedłużenie farmakologicznego działania leku poza potrzebny okres czasu. Może ona przejawiać się jako osłabienie mięśni szkieletowych aż do głębokiego i przedłużonego porażenia mięśni szkieletowych, skutkującego niewydolnością oddechową lub bezdechem. Po stosowaniu produktu leczniczego Norcuron w Oddziałach Intensywnej Opieki Medycznej, w połączeniu z kortykosteroidami, opisano kilka przypadków miopatii (patrz punkt 4.4).

Reakcje anafilaktyczne

Bardzo rzadko opisywano ciężkie reakcje anafilaktyczne po zastosowaniu leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, w tym produktu leczniczego Norcuron. Reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne zwykle obejmują kilka objawów obiektywnych lub subiektywnych, np. skurcz oskrzeli, zaburzenia sercowo-naczyniowe (np. hipotensja, tachykardia, zapaść krążeniowa – wstrząs) i zmiany skórne (np. obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka). Reakcje te, w niektórych przypadkach, były śmiertelne. Ze względu na możliwe nasilenie tych reakcji, należy przyjąć, że mogą one wystąpić, i przedsięwziąć odpowiednie środki zaradcze.

Uwalnianie histaminy i odczyny histaminowe

Wiadomo, że leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe mogą powodować uwalnianie histaminy, zarówno miejscowo, w miejscu wstrzyknięcia, jak i ogólnoustrojowo. Podczas stosowania tych leków należy zawsze uwzględnić możliwe wystąpienie świądu i reakcji rumieniowych w miejscu wstrzyknięcia i (lub) uogólnionych reakcji histaminopodobnych (anafilaktoidalnych) (patrz także opis reakcji anafilaktycznych, powyżej).

Badania doświadczalne, w których Norcuron podawano śródskórnie wykazały, że produkt leczniczy w bardzo niewielkim stopniu powoduje miejscowe uwalnianie histaminy. Kontrolowane badania u ludzi nie wykazały żadnego istotnego zwiększenia stężenia histaminy w surowicy po dożylnym podaniu produktu leczniczego Norcuron. Po zastosowaniu tego produktu leczniczego przypadki zwiększonego stężenia histaminy występowały bardzo rzadko.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania i przedłużonego bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego u pacjenta powinno się nadal stosować oddech wspomagany i odpowiednią sedację. W takiej sytuacji są dwie opcje działania w celu zniesienia bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego: (1) Sugammadeks może być stosowany w celu zniesienia intensywnego i głębokiego bloku. Dawka podanego sugammadeksu zależy od poziomu bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Podanie sugammadeksu w celu zniesienia blokady wywołanej przez wekuronium zaleca się tylko u osób dorosłych. (2) Kiedy rozpocznie się spontaniczne znoszenie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego należy podać odpowiednią dawkę inhibitora acetylocholinesterazy (np. neostygminę, edrofonium, pirydostygminę). Jeżeli podawanie inhibitora acetylocholinesterazy nie powoduje odwrócenia bloku nerwowo-mięśniowego należy kontynuować wentylację aż do powrotu spontanicznego oddechu. Wielokrotne podawanie inhibitora acetylocholinesterazy może być niebezpieczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zwiotczające mięśnie, kod ATC: MO3AC03

Norcuron (bromek wekuronium) jest niedepolaryzującym lekiem blokującym przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, chemicznie określonym jako aminosteroid, bromek 1-(3 α ,17 β -diacetoksy-2 β piperidyno-5 α -androstan-16 β -yl)-1 metylopiperydynium.

Norcuron blokuje proces przewodnictwa pomiędzy zakończeniem nerwu ruchowego a mięśniem poprzecznie prążkowanym przez współzawodnictwo z acetylocholimą o wiązanie się z receptorami nikotynowymi znajdującymi się w rejonie końcowym płytki ruchowej mięśnia poprzecznie prążkowanego.

W przeciwieństwie do depolaryzujących leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, takich jak suksynylocholina, Norcuron nie powoduje drżeń pęczkowych mięśni prążkowanych.

W zakresie dawek klinicznych, Norcuron nie ma aktywności wagolitycznej ani blokującej zwoje.

Intubacja dotchawicza

W ciągu 90 do 120 sekund od podania dożylnego bromku wekuronium w dawce 0,08 do 0,1 mg/kg mc. powstają dobre do doskonałych warunki do wykonania intubacji dotchawiczej i w ciągu 3 do 4 minut po podaniu tych dawek następuje pełne zwiótczenie mięśni, odpowiednie dla każdego rodzaju zabiegu chirurgicznego. Kliniczny czas działania leku (25% powrotu prawidłowej reakcji skurczowej na bodziec) po tej dawce, wynosi 24 do 60 minut. Czas potrzebny do 95% powrotu prawidłowej reakcji na bodziec po podaniu tej dawki wynosi około 60 do 80 minut. Po zastosowaniu większych dawek bromku wekuronium czas do wystąpienia maksymalnego bloku jest skrócony, a czas działania jest przedłużony.

Infuzja ciągła

W przypadku podawania produktu leczniczego Norcuron w ciągłym wlewie dożylnym, jest możliwe utrzymanie 90% bloku nerwowo-mięśniowego w stanie stacjonarnym przy stałej szybkości podawania produktu i bez klinicznie istotnego wydłużenia czasu ustępowania bloku nerwowo-mięśniowego po zakończeniu wlewu.

Nie stwierdzono działań wynikających z kumulacji bromku wekuronium, jeżeli dawki podtrzymujące są utrzymywane na poziomie 25% powrotu prawidłowej reakcji na bodziec. Dlatego, można kolejno podawać kilka dawek podtrzymujących.

Wyżej wymienione właściwości sprawiają, że Norcuron może być stosowany zarówno w krótkotrwałych, jak i długotrwałych zabiegach chirurgicznych.

Odwrócenie bloku nerwowo-mięśniowego

Działanie wekuronium może być antagonizowane albo przez sugammadeks lub przez inhibitory acetylocholinesterazy (neostygminę, pirydostrygminę lub edrofonium). Sugammadeks może być podawany jako rutynowe zniesienie blokady (1-2 w skali stymulacji tężcowej do ponownego pojawienia się T₂) lub natychmiastowe zniesienie blokady (3 minuty po podaniu bromku wekuronium). Inhibitory acetylocholinesterazy mogą być podawane po ponownym pojawieniu się T₂ lub podczas wystąpienia pierwszych objawów ustąpienia zwiótczenia.

Dzieci i młodzież

Noworodki i niemowlęta:

U noworodków i niemowląt, dawka ED₉₅ bromku wekuronium w znieczuleniu podtlenkiem azotu w tlenie, okazała się w przybliżeniu taka sama (około 47 μ g/kg mc.), jak u dorosłych.

U noworodków i niemowląt czas rozpoczęcia działania produktu leczniczego Norcuron jest znacznie krótszy, w porównaniu do tego u dzieci i dorosłych, prawdopodobnie z powodu krótszego czasu krążenia i względnie dużej objętości minutowej serca. Większa wrażliwość płytki nerwowo-mięśniowej na działanie leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe u tych pacjentów, także może odpowiadać za szybszy początek działania.

Czas działania i czas ustąpienia bloku po podaniu produktu leczniczego Norcuron jest dłuższy u noworodków i niemowląt niż u dorosłych. Dlatego dawki podtrzymujące produktu leczniczego Norcuron powinny być podawane rzadziej u noworodków i niemowląt.

U dzieci, dawka ED_{95} bromku wekuronium w znieczuleniu podtlenkiem azotu w tlenie, okazała się większa (odpowiednio 0,081 wobec 0,043 $\mu\text{g/kg mc.}$) niż u dorosłych. Czas działania i czas ustąpienia bloku po podaniu bromku wekuronium u dzieci jest na ogół krótszy, odpowiednio o około 30% i 20 do 30% w porównaniu do osób dorosłych.

Podobnie jak u osób dorosłych, u dzieci nie obserwuje się działań wynikających z kumulacji związku po wielokrotnych dawkach podtrzymujących na poziomie około jednej czwartej dawki początkowej i podawanych na poziomie 25% powrotu prawidłowej reakcji na bodziec.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po dożylnym podaniu dawki 0,1 do 0,15 mg/kg mc. bromku wekuronium, okres półtrwania w fazie dystrybucji wynosi 1,2 do 1,4 minuty.

Dystrybucja

Dystrybucja wekuronium ma miejsce przede wszystkim w przestrzeni pozakomórkowej. W stanie stacjonarnym, objętość dystrybucji wynosi 0,19 do 0,51 l/kg mc. u pacjentów dorosłych.

Klirens osoczowy wekuronium wynosi 3,0 do 6,4 ml/kg mc./min, a jego okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 36 do 117 minut.

Metabolizm

Wekuronium ulega przemianom metabolicznym w niewielkim stopniu. U ludzi, stwierdzono obecność w wątrobie pochodnej 3-hydroksy, mającej o około 50% mniejszą siłę blokującą niż wekuronium.

U pacjentów nie cierpiących na niewydolność nerek lub wątroby, osoczowe stężenie tej pochodnej jest poniżej granicy wykrywalności i nie wpływa na blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego występujący po podaniu bromku wekuronium.

Eliminacja

Bromek wekuronium wydalany jest głównie z żółcią. Ocenia się, że w ciągu 24 godzin po dożylnym podaniu produktu leczniczego Norcuron, 40 do 60% podanej dawki wydala się z żółcią, jako związki monoczwartorzędowe. Około 95% tych monoczwartorzędowych związków stanowi wekuronium w niezmienionej postaci, a mniej niż 5% stanowi 3-hydroksy wekuronium. Przedłużony czas działania obserwowano u pacjentów ze chorobami wątroby i (lub) dróg żółciowych, prawdopodobnie w wyniku zmniejszenia klirensu, prowadzącego do zwiększenia okresu półtrwania w fazie eliminacji.

Eliminacja produktu leczniczego przez nerki jest względnie niewielka. Ilość związków monoczwartorzędowych wydalanych w moczu, pobieranym cewnikiem wprowadzonym do pęcherza przez 24 h od podania produktu leczniczego Norcuron, wynosi 20 do 30% podanej dawki.

U pacjentów z niewydolnością nerek, czas działania może być wydłużony. Jest to prawdopodobnie wynikiem zwiększonej wrażliwości na wekuronium, ale może także być wynikiem zmniejszonego klirensu osoczowego.

Dzieci i młodzież

Ilość danych dotyczących farmakokinetyki wekuronium u dzieci i młodzieży jest ograniczona. Po podaniu dożylnym wartość klirensu osoczowego wekuronium jest podobna u noworodków, niemowląt i dzieci (2,8–9,0 ml.kg⁻¹.min⁻¹) i nie różni się od klirensu u dorosłych. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{dss}) u niemowląt jest podobna, jak u pacjentów dorosłych (0,29–0,43 l/kg), natomiast u dzieci jest nieco mniejsza (0,13–0,32 l/kg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bromek wekuronium nie wykazywał działania genotoksycznego, embriotoksycznego ani teratogenego. Badania toksyczności dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych u szczurów, psów i kotów nie wykazały specjalnego ryzyka dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Norcuron, 10 mg jest to liofilizowany proszek, zawierający następujące substancje pomocnicze:

- kwas cytrynowy jednowodny
- fosforan disodu dwuwodny
- mannitol
- sodu wodorotlenek (1 mol/l)
- kwas fosforowy (0,333 mol/l)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tak jak w przypadku wielu innych produktów leczniczych, stwierdzono niezgodność bromku wekuronium z tiopentalem.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Jeżeli Norcuron jest podawany poprzez ten sam zestaw infuzyjny, stosowany także do podawania innych leków, ważne jest, aby ten zestaw infuzyjny został odpowiednio przepłukany (np. 0,9% roztworem NaCl) pomiędzy podaniem produktu leczniczego Norcuron a podaniem leków, dla których wykazano niezgodność z produktem leczniczym Norcuron, lub dla których nie ustalono zgodności z produktem leczniczym Norcuron.

6.3 Okres ważności

Norcuron 10 mg – 2 lata

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność (tzn. po odtworzeniu) podczas stosowania przez 24 godziny w temperaturze poniżej 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien być zużyty natychmiast. Jeżeli nie jest zużyty natychmiast, okresy przechowywania podczas stosowania i warunki przed użyciem leżą w zakresie odpowiedzialności użytkownika/osoby podającej i normalnie nie powinny być dłuższe niż 24 h w temperaturze 2 do 8°C, o ile odtwarzanie/rozcieńczanie przeprowadzono w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

Data podana po słowie „EXP” na etykietce fiolki jest datą ważności, do której produkt leczniczy Norcuron może być używany.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

Produktu leczniczego Norcuron nie należy stosować, jeżeli roztwór po rekonstytucji zawiera cząstki stałe lub nie jest klarowny.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Norcuron 10 mg

Opakowanie zawierające 4 fiołki, każda po 10 mg bromku wekuronium.

Opakowanie zawierające 10 fiolek, każda po 10 mg bromku wekuronium.

Opakowanie zawierające 20 fiolek, każda po 10 mg bromku wekuronium.

Fiołki są wykonane ze szkła typu I.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

W korespondencji prosimy podać numer opakowania.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rekonstytucja:

Norcuron 10 mg

Po rozpuszczeniu zawartości fiołki w 5 ml wody do wstrzykiwań powstaje roztwór izotoniczny o pH 4, zawierający 2 mg bromku wekuronium na 1 ml.
(2 mg/ml)

Aby otrzymać roztwory o mniejszym stężeniu, Norcuron 10 mg może być rozpuszczony objętością do 10 ml następujących płynów infuzyjnych:

- 5% roztwór glukozy
- 0,9% roztwór chlorku sodu
- mleczanowy roztwór Ringera
- mleczanowy roztwór Ringera z 5% glukozą
- 5% roztwór glukozy i 0,9% roztwór chlorku sodu

Zgodność:

Po rozpuszczeniu bromku wekuronium w wodzie do wstrzykiwań, powstały roztwór można mieszać z poniższymi płynami infuzyjnymi opakowanymi w PVC lub szkło, aż do rozcieńczenia 40 mg/l:

- 0,9% roztwór chlorku sodu
- 5% roztwór glukozy
- roztwór Ringera
- roztwór Ringera z glukozą

Wyżej wymieniony powstały roztwór można także podać do zestawu infuzyjnego z następującymi płynami:

- mleczanowy roztwór Ringera
- mleczanowy roztwór Ringera i 5% glukoza
- 5% glukoza i 0,9% roztwór chlorku sodu
- Haemaccel (masa erytrocytarna)
- 5% Dekstran-40 w 0,9% roztworze chlorku sodu

Nie prowadzono badań zgodności z innymi płynami infuzyjnymi.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/0887

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 marca 1994 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05 lutego 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO