

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Veculex 10 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 10 mg vekuronijeveg bromida. Nakon pripreme, 5 ml otopine sadrži 10 mg vekuronijeveg bromida (2 mg/ml).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Bočica sadrži bijeli do bjelkasti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Veculex je indiciran kao dodatak općoj anesteziji, za olakšavanje endotrahealne intubacije i za omogućavanje relaksacije poprečno prugastih mišića tijekom operacijskog zahvata u odraslih, novorođenčadi, dojenčadi, djece i adolescenata.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Slično drugim neuromuskularnim blokatorima, lijek Veculex treba primijeniti odnosno nadzirati primjenu, samo liječnik koji je upoznat s djelovanjem i primjenom ovog lijeka.

Kao i kod drugih neuromuskularnih blokatora, doziranje lijeka mora biti individualno za svakog bolesnika. U određivanju doze mora se uzeti u obzir vrsta anestezije, očekivano trajanje operacijskog zahvata, moguće interakcije s drugim lijekovima koji se primjenjuju prije ili tijekom anestezije te opće stanje bolesnika.

Za praćenje neuromuskularnog bloka i oporavka mišićne aktivnosti preporuča se uporaba odgovarajuće metode neuromuskularnog praćenja.

Inhalacijski anestetici pojačavaju učinak neuromuskularnog bloka lijeka Veculex. To pojačavanje međutim, postaje klinički značajno tijekom anestezije kada hlapljivi anestetici postignu koncentracije u tkivima potrebne za navedenu interakciju. Posljedično treba prilagoditi dozu lijeka Veculex na način da se primjenjuju manje doze održavanja u manje učestalim intervalima ili primjenom sporije infuzije lijeka Veculex tijekom dugotrajnih zahvata (zahvati traju dulje od 1 sat) u inhalacijskoj anesteziji (vidjeti dio 4.5).

Odrasli

U odraslih bolesnika, sljedeće preporuke za doziranje mogu poslužiti kao opće smjernice za endotrahealnu intubaciju i relaksaciju mišića tijekom operacijskih zahvata kratkog do dugog trajanja.

Endotrahealna intubacija:

Standardna intubacijska doza tijekom rutinske anestezije je 0,08 do 0,1 mg/kg vekuronijeveg bromida, nakon koje se uspostavljaju odgovarajući uvjeti za intubaciju unutar 90 do 120 sekundi u gotovo svih bolesnika.

Doziranje lijeka Veculex za operacijske zahvate nakon intubacije sukcinilkolinom:

Preporučene doze: 0,03 do 0,05 mg/kg vekuronijevog bromida.

Ako se za trahealnu intubaciju koristi sukcinilkolin, primjenu lijeka Veculex treba započeti tek nakon prestanka kliničkog učinka sukcinilkolina.

Doza održavanja:

Preporučena doza održavanja je 0,02 do 0,03 mg/kg vekuronijevog bromida. Preporuča se primijeniti doze održavanja lijeka Veculex tek kada se postigne najmanje 25%-tni oporavak amplitude trzaja u odnosu na kontrolnu vrijednost.

Preporučena doza tijekom primjene lijeka Veculex u kontinuiranoj infuziji:

Ako se Veculex primjenjuje u kontinuiranoj infuziji, preporuča se prvo dati početnu dozu (vidjeti "Endotrahealna intubacija") te nakon početka oporavka amplitude trzaja započeti primjenu lijeka Veculex u kontinuiranoj infuziji.

Brzina infuzije mora se prilagoditi tako da se amplituda trzaja održava na 10% u odnosu na kontrolnu vrijednost ili na 1 do 2 odgovora na niz od 4 stimulacije. U odraslih, brzina infuzije potrebna za održavanje neuromuskularnog bloka na ovoj razini, u rasponu je od 0,8 do 1,4 µg/kg/min vekuronijevog bromida.

Potrebno je kontinuirano praćenje neuromuskularnog bloka, jer se zahtjevi za brzinu infuzije razlikuju od bolesnika do bolesnika, te ovisno o vrsti primijenjene anestezije.

Stariji

Može se primijeniti ista intubacijska doza i doza održavanja kao i za mlađe odrasle bolesnike (0,08-0,1 mg/kg, odnosno 0,02–0,03 mg/kg). Međutim, očekivano trajanje djelovanja je produljeno u usporedbi s mladim odraslim bolesnicima zbog promjena u farmakokinetičkim mehanizmima. Početak djelovanja u starijih bolesnika sličan je onom kod mlađih.

Bolesnici s prekomjernom tjelesnom masom i pretili bolesnici

Kada se lijek primjenjuje u bolesnika s prekomjernom tjelesnom masom ili pretilih bolesnika, (definirani kao bolesnici s tjelesnom masom 30% ili više iznad idealne tjelesne mase), doze treba smanjiti uzimajući u obzir idealnu tjelesnu masu.

Više doze

Ukoliko postoji razlog za odabir većih doza kod pojedinih bolesnika, početne doze u rasponu od 0,15 mg do 0,3 mg vekuronij bromida po kg tjelesne mase primijenjene su tijekom kirurškog zahvata uz halotan ili neuroleptičnu anesteziju, bez primijećenih nepovoljnih kardiovaskularnih učinaka, sve dok je ventilacija pravilno održavana. Upotreba ovih visokih doza lijeka farmakodinamički smanjuje vrijeme početka i produljava trajanje djelovanja.

U carskom rezu (vidjeti također dio 4.6) i neonatalnoj kirurgiji, doza ne bi smjela prelaziti 0,1 mg/kg.

Pedijatrijska populacija

Adolescenti (12 – 17 godina)

Iako postoji vrlo malo podataka o doziranju u adolescenata, preporuča se primjena iste doze kao i u odraslih, na osnovu stupnja fiziološkog razvoja u ovoj dobi.

Djeca (2 – 11 godina)

Zahtjevi doziranja u djece su veći nego u odraslih i novorođenčadi (vidjeti "Pedijatrijski bolesnici" u dijelu 5.1). Međutim, često su dovoljne intubacijske doze i doze održavanja kao u odraslih (0,08-0,1 mg/kg odnosno 0,02–0,03 mg/kg). Budući da je trajanje djelovanja u djece kraće, doze održavanja potrebno je primjenjivati češće.

Novorođenčad (0 - 27 dana) i dojenčad (28 dana - 23 mjeseci)

Zbog moguće promjenjive osjetljivosti neuromuskularne spojnice, osobito u novorođenčadi te moguće i u dojenčadi do 4 mjeseca starosti, preporuča se primijeniti početnu probnu dozu od 0,01 do 0,02 mg/kg vekuronijevog bromida, nakon koje slijedi povećavanje narednih doza dok se ne postigne 90 do 95% -tno smanjenje amplitude trzaja. U operacijskim zahvatima novorođenčadi, doze ne trebaju biti više od 0,1 mg/kg.

U starije dojenčadi (u dobi od 5 - 23 mjeseci) mogu se primijeniti iste doze kao i u odraslih.

Međutim, kako je vrijeme početka djelovanja lijeka Veculex u ovih bolesnika značajno kraće nego u djece i odraslih, primjena visokih intubacijskih doza općenito nije potrebna za rani razvoj dobrih uvjeta intubacije.

Budući da je trajanje djelovanja i vrijeme oporavka nakon primjene lijeka Veculex dulje u novorođenčadi i dojenčadi nego u djece i odraslih, doze održavanja je potrebno primijeniti rjeđe (vidjeti "Pedijatrijski bolesnici" u dijelu 5.1).

Nedonoščad

Nema dovoljno podataka za preporuku doze kod primjene vekuronijevog bromida u nedonoščadi.

Kontinuirana infuzija u pedijatrijskih bolesnika

Nema dovoljno podataka o primjeni vekuronijevog bromida kontinuiranom infuzijom u pedijatrijskih bolesnika, stoga nije moguće dati preporuke za doziranje.

Način primjene

Lijek Veculex se primjenjuje nakon rekonstitucije s vodom za injekciju. Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6. Lijek se primjenjuje intravenski kao bolus injekcija ili kao kontinuirana infuzija (također vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na vekuronij, ion bromida ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nadziranje funkcije disanja tijekom oporavka

Budući da Veculex uzrokuje paralizu dišnih mišića obavezno je provoditi ventilaciju bolesnika nakon primjene lijeka Veculex do ponovne uspostave spontanog disanja.

Rezidualna neuromuskularna blokada

Kao i u slučaju drugih neuromuskularnih blokatora, rezidualna neuromuskularna blokada prijavljena je i kod lijeka Veculex. Kako bi se spriječile komplikacije zbog rezidualne neuromuskularne blokade, preporuča se ekstubirati tek nakon što se bolesnik dovoljno oporavio od neuromuskularnog bloka. Treba uzeti u obzir i druge čimbenike koji mogu uzrokovati rezidualnu neuromuskularnu blokadu nakon ekstubacije u postoperacijskom razdoblju (kao što su interakcije lijekova ili stanje bolesnika). Ako se ne koriste kao dio standardne kliničke prakse, treba razmotriti primjenu lijeka za reverziju neuromuskularnog bloka, osobito u slučajevima gdje je veća vjerojatnost nastupa rezidualne neuromuskularne blokade.

Reakcije preosjetljivosti

Prijavljene su visoke stope unakrsne preosjetljivosti među neuromuskularnim blokatorima. Stoga je, gdje god je to moguće, prije primjene lijeka Veculex potrebno isključiti preosjetljivost na druge neuromuskularne blokatore. U rizičnih bolesnika, lijek Veculex treba primijeniti samo onda kad je to apsolutno neophodno. Bolesnici kod kojih se pojavi reakcija preosjetljivosti u općoj anesteziji treba naknadno testirati preosjetljivost na druge neuromuskularne blokatore.

Reakcije vagusa

Budući da Veculex nema kardiovaskularnih učinaka dok se primjenjuje u uobičajenim dozama, nema dodatnog učinka na bradikardiju uzrokovanu primjenom nekih vrsta opijata i anestetika ili refleksom vagusa tijekom operacijskog zahvata. Stoga, procjena primjene i/ili doziranja vagolitičkih lijekova kao što je atropin za premedikaciju ili u indukciji anestezije može biti vrijedna za operacijske zahvate tijekom kojih je veća vjerojatnost pojave reakcije vagusa (npr. operacijski zahvati tijekom kojih se primjenjuju anestetici s poznatim stimulirajućim učincima na vagus, kod oftalmoloških, abdominalnih ili anorektalnih kirurških zahvata, itd.).

Primjena u jedinici intenzivnog liječenja

Nakon dugotrajne primjene neuromuskularnih blokatora, zabilježena je produljena paraliza i/ili slabost skeletne muskulature. Kako bi se spriječilo moguće produljenje neuromuskularnog bloka i/ili predoziranje, izričito se preporuča praćenje neuromuskularnog prijenosa podražaja tijekom primjene neuromuskularnih blokatora. Nadalje, doze mišićnog relaksansa treba u pojedinog bolesnika titrirati do učinka, pod nadzorom liječnika koji je upoznat s djelovanjem neuromuskularnih blokatora i s odgovarajućim metodama praćenja neuromuskularne funkcije.

Nakon dugotrajne primjene nedepolarizirajućih neuromuskularnih blokatora u kombinaciji s kortikosteroidnom terapijom, često je prijavljivana miopatija. Stoga, u bolesnika koji primaju neuromuskularne blokatore i kortikosteroide, treba što više ograničiti razdoblje primjene neuromuskularnih blokatora.

Sljedeća stanja mogu utjecati na farmakokinetiku i/ili farmakodinamiku lijeka Veculex:

Bolesti jetre i/ili žučnih puteva i zatajenje bubrega

Budući da se vekuronij izlučuje mokraćom i putem žuči, Veculex se mora primijeniti s velikim oprezom u bolesnika s klinički značajnim bolestima jetre i/ili žučnih puteva i/ili zatajenjem bubrega. U ovim skupinama bolesnika je primijećeno produljeno djelovanje, posebice pri primjeni visokih doza vekuronija (0,2 mg/kg) u bolesnika s bolesti jetre.

Produljeno vrijeme cirkulacije

Stanja u kojima je produljeno vrijeme cirkulacije, kao što su bolesti kardiovaskularnog sustava, starija dob i edematozna stanja koja uzrokuju povećanje volumena distribucije, mogu pridonijeti usporenom početku djelovanja neuromuskularnog bloka. Trajanje djelovanja također može biti produljeno zbog smanjenog klirensa iz plazme.

Neuromuskularne bolesti

Slično drugim neuromuskularnim blokatorima, Veculex treba primijeniti uz najveći oprez u bolesnika s bolestima neuromuskularnog sustava ili u onih koji su preboljeli poliomijelitis jer odgovor na neuromuskularne blokatore u tim slučajevima može biti znatno promijenjen. Intenzitet i razmjer promjena može biti vrlo različit. U bolesnika s miastenijom gravis ili s miasteničnim (Eaton-Lambert) sindromom, male doze lijeka Veculex mogu izazvati vrlo jake učinke stoga dozu lijeka Veculex treba postupno titrirati prema odgovoru.

Hipotermija

Tijekom operacijskog zahvata u hipotermičkim uvjetima povećava se učinak lijeka Veculex na neuromuskularni blok i produljuje njegovo djelovanje. Zbog toga se preporučuje **pažljiva** titracija doze do postizanja odgovora.

Pretilost

Slično drugim neuromuskularnim blokatorima, Veculex može produljeno djelovati i produljiti spontani oporavak u pretilih bolesnika ako se primijenjene doze računaju prema stvarnoj tjelesnoj masi.

Opeklina

Poznato je da bolesnici s opeklinama razvijaju otpornost prema nedepolarizirajućim neuromuskularnim blokatorima. Savjetuje se da se doza postupno titrira prema odgovoru.

Hipertrigliceridemija / hiperkolesterolemija

Oporavak od neuromuskularnog bloka izazvanog vekuronijom može biti produljen u bolesnika s hiperholesterolemijom ili hipertrigliceridemijom.

Ostala stanja koja mogu pojačati učinke lijeka Veculex

Hipokalijemija (npr. nakon jakog povraćanja, proljeva i terapije diureticima), hipermagnezija, hipokalcemija (nakon višekratnih transfuzija), hipoproteinemija, dehidracija, acidoza, hiperkapnija, kaheksija. Stanja kao što su izraženi poremećaji elektrolita, promijenjen pH krvi ili dehidracija, potrebno je stoga korigirati ako je moguće.

Na temelju pretkliničkih nalaza, vekuronijev bromid može uzrokovati smanjenje djelomičnog tromboplastinskog i protrombinskog vremena, kao i pankuronij bromid, tubokurarin ili drugi nedepolarizirajući neuromuskularni blokatori.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Pokazalo se da slijedeći lijekovi mogu utjecati na jačinu i/ili trajanje djelovanja nedepolarizirajućih neuromuskularnih blokatora:

Učinak drugih lijekova na Veculex

Pojačavaju učinak

- Halogenirani hlapljivi anestetici pojačavaju neuromuskularni blok lijeka Veculex . Učinak se očituje samo kod doza održavanja (vidjeti dio 4.2). Reverzija bloka inhibitorima kolinesteraze također može biti inhibirana.
- Nakon intubacije sukcinilkolinom (vidjeti dio 4.2).
- Dugotrajna istovremena primjena kortikosteroida i lijeka Veculex u jedinici intenzivnog liječenja može dovesti do produljenog trajanja neuromuskularnog bloka ili miopatije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).
- Ostali lijekovi.
 - Antibiotici: aminoglikozidi, linkozamid, polipeptidni antibiotici, acilaminopenicilinski antibiotici.
 - Diuretici, kinidin, magnezijeve soli, blokatori kalcijevih kanala, litijeve soli, cimetidin, lidokain i akutna primjena fenitoina ili beta blokatora.

Prijavljena je rekurarizacija nakon poslijeoperacijske primjene aminoglikozida, linkozamida, polipeptidnih i acilaminopenicilinskih antibiotika, kinidina i magnezijevih soli (vidjeti dio 4.4).

Smanjuju učinak

- Prethodna kronična primjena fenitoina ili karbamazepina.
- Kalcijev klorid, natrij klorid

Promjenjivi učinak

- Primjena drugih nedepolarizirajućih neuromuskularnih blokatora u kombinaciji s lijekom Veculex može dovesti do slabljenja ili pojačavanja neuromuskularnog bloka, ovisno o redoslijedu primjene te primijenjenom neuromuskularnom blokatoru.

- Suksametonij, primijenjen nakon davanja lijeka Veculex može izazvati pojačanje ili slabljenje neuromuskularno blokirajućeg djelovanja lijeka Veculex.

Učinak lijeka Veculex na druge lijekove

Učinak na lidokain

- Veculex primijenjen u kombinaciji s lidokainom može dovesti do bržeg početka djelovanja lidokaina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni vekuronija u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Veculex tijekom trudnoće.

Napomena:

Povratak neuromuskularnog bloka izazvanog lijekom Veculex može biti inhibiran ili neodgovarajući u bolesnica koje su tijekom trudnoće primale magnezijeve soli za liječenje toksemije jer magnezijeve soli pojačavaju neuromuskularni blok. Stoga se u tih bolesnica doza lijeka Veculex mora smanjiti i titrirati do amplitude trzaja.

Carski rez

Ispitivanja s lijekom Veculex, primijenjenog u dozama do 0,1 mg/kg, pokazala su njegovu sigurnu primjenu tijekom carskog reza. Tijekom carskog reza doza ne smije prelaziti 0,1 mg/kg.

U nekoliko kliničkih ispitivanja Veculex nije utjecao na Apgar indeks, mišićni tonus fetusa niti na kardiorespiratornu prilagodbu. Ispitivanja uzoraka krvi iz pupkovine pokazala su vrlo mali prolaz lijeka Veculex kroz posteljicu, što nije dovelo do pojave kliničkih nuspojava u novorođenčadi.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se vekuronij bromid u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o izlučivanju vekuronijevog bromida u mlijeko životinja. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja vekuronijevim bromidom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Budući da se Veculex koristi kao dodatak općoj anesteziji, treba poduzeti uobičajene mjere opreza nakon opće anestezije koje se primjenjuju kod pokretnih bolesnika.

4.8 Nuspojave

Nuspojave su rijetke (<1/1000). Nuspojave koje se najčešće pojavljuju obično uključuju promjene vitalnih znakova i produljenje neuromuskularnog bloka. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave su "anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije" i simptomi povezani s njima (prijavljena učestalost <1/100 000) te aksonalna neuropatija i rabdomioliza. Vidjeti i objašnjenja ispod tablice.

| Organski sustav (MEDRA klasifikacija) | Učestalost ¹ | |
|--|--|---|
| | manje često/rijetko (<1/100, ≥1/10 000) | vrlo rijetko (<1/10 000) |
| Poremećaji imunološkog sustava | | Preosjetljivost Anafilaktička reakcija Anafilaktoidna reakcija Anafilaktički šok Anafilaktoidni šok |
| Poremećaji živčanog sustava | | Flakcidna paraliza Aksonalna neuropatija |
| Srčani poremećaji | Tahikardija | |
| Krvožilni poremećaji | Hipotenzija | Cirkulacijski kolaps i šok Crvenilo |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja | | Bronhospazam |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | Angioneurotski edem Urtikarija Osip Eritematozni osip |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | | Mišićna slabost ² Steroidna miopatija Rabdomioliza |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | Nedjelotvornost lijeka Smanjena djelotvornost lijeka/ terapijski odgovor Povećana djelotvornost lijeka/ terapijski odgovor | Edem lica Bol na mjestu uboda Reakcija na mjestu uboda |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije | Produljeni neuromuskularni blok Produljeni oporavak od anestezije | Komplikacije anestezije na dišnim putevima |

¹ Učestalost je procijenjena na temelju izvješća o praćenju nakon stavljanja u promet i podataka iz opće literature.

² Nakon dugotrajne primjene u jedinici intenzivnog liječenja.

Opis izabranih nuspojava

Produljeni neuromuskularni blok

Najčešća nuspojava kod primjene nedepolarizirajućih neuromuskularnih blokatora kao skupine lijekova je produljenje farmakološkog učinka lijeka u odnosu na potrebiti period. To može varirati od slabosti (mogući znakovi mišićne slabosti su diplopija, zamagljeni vid, otežano otvaranje očiju, poteškoće u podizanju glave i pritisak u prsištu) do produljene i produbljene paralize poprečno prugaste muskulature, koja dovodi do respiratorne insuficijencije ili apneje. Prijavljeno je nekoliko slučajeva miopatije nakon primjene vekuronija u kombinaciji s kortikosteroidima u jedinici intenzivnog liječenja (vidjeti dio 4.4).

Anafilaktičke reakcije

Iako vrlo rijetko, prijavljene su i ozbiljne anafilaktičke reakcije tijekom primjene neuromuskularnih blokatora, uključujući i vekuronij. Anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije obično obuhvaćaju nekoliko znakova ili simptoma kao što su bronhospazam, kardiovaskularne promjene (npr. hipotenzija, tahikardija, kolaps krvotoka/šok) i promjene na koži (npr. angioedem, urtikarija). U nekim slučajevima ove reakcije imale su smrtni ishod. S obzirom na moguću ozbiljnost ovih reakcija, uvijek se mora uzeti u obzir mogućnost njihove pojave te poduzeti neophodne mjere opreza.

Oslobađanje histamina i anafilaktoidne reakcije

Budući je poznato da neuromuskularni blokatori mogu izazvati oslobađanje histamina, lokalno na mjestu uboda i sistemski, prilikom primjene ovih lijekova treba uvijek uzeti u obzir mogućnost pojave svrbeža i eritematozne reakcije na mjestu uboda i/ili opće histaminoide (anafilaktoidne) reakcije (vidjeti "Anafilaktičke reakcije").

Eksperimentalna ispitivanja vekuronija primijenjenog intradermalno pokazala su da ovaj lijek ima slabu sposobnost indukcije lokalnog oslobađanja histamina. Kontrolirana ispitivanja u ljudi nisu pokazala značajniji porast razina histamina u plazmi nakon intravenske primjene vekuronija. Takvi slučajevi, iako rijetki, ipak su prijavljeni tijekom dugotrajne uporabe lijekova koji sadrže vekuronij .

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja i produljenog neuromuskularnog bloka, bolesnici trebaju nastaviti primati respiratornu potporu i biti sedirani. U takvoj situaciji postoje dvije mogućnosti reverzije neuromuskularnog bloka: (1) Sugamadeks se može primijeniti za reverziju izrazitog (jakog) i dubokog bloka. Doza sugamadeksa koju treba primijeniti ovisi o razini neuromuskularnog bloka. Primjena sugamadeksa radi reverzije blokade inducirane vekuronijem je preporučena samo u odraslih bolesnika. (2) Može se primijeniti odgovarajuća doza inhibitora acetilkolinesteraze (npr. neostigmin, edrofonij, piridostigmin) nakon što počne spontani oporavak. Kada primjenom inhibitora kolinesteraze izostane reverzija neuromuskularnog učinka lijeka Veculex, respiratorna potpora se mora nastaviti do uspostave spontanog disanja. Ponovljena primjena inhibitora kolinesteraze može biti opasna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Mišićni relaksansi; pripravci koji djeluju periferno.
ATK oznaka: M03A CO3

Mehanizam djelovanja

Vekuronijev bromid je nedepolarizirajući neuromuskularni blokator. Prema kemijskoj strukturi je aminosteroid 1-(3 α ,17 β -diacetoksi-2 β -piperidino-5 α -androstan-16 β -yl)-1 metilpiperidinijev bromid. Vekuronijev bromid blokira prijenos impulsa između motoričkog živčanog završetka i poprečnoprugaste muskulature vezujući se kompetitivno s acetilkolinom za nikotinske receptore smještene na motoričkoj završnoj ploči poprečnoprugastog mišića. Za razliku od depolarizirajućih neuromuskularnih blokatora, kao što je sukcinilkolin, vekuronij ne uzrokuje mišićne fascikulacije.

Farmakodinamički učinci

U granicama kliničkih doza, vekuronij ne blokira simpatičke nikotinske receptore te stoga ne pokazuje učinak blokiranja ganglija. Dodatno, u granicama kliničkih doza vekuronij ne blokira parasimpatičke muskarinske receptore te stoga ne pokazuje vagusni učinak.

Trahealna intubacija

Unutar 90 do 120 sekundi nakon intravenske primjene doze od 0,08 do 0,10 mg/kg vekuronijevog bromida, postižu se dobri do odlični uvjeti za endotrahealnu intubaciju, a tijekom 3-4 min. nakon

primjene te doze postiže se opća paraliza mišića dovoljna za bilo koju vrstu operativnog zahvata. Trajanje između trenutka primjene do oporavka amplitude trzaja na 25% kontrolne vrijednosti (kliničko trajanje bloka) s tom dozom iznosi 24 do 60 minuta. Vrijeme do oporavka amplitude trzaja na 95% kontrolne vrijednosti iznosi 60 do 80 minuta. S višim dozama lijeka Veculex, skraćuje se vrijeme između početka djelovanja do maksimalnog bloka, a produljuje trajanje djelovanja.

Kontinuirana intravenska infuzija

Kad se lijek Veculex primjenjuje u kontinuiranoj infuziji, stanje ravnoteže neuromuskularnog bloka od 90% može se održavati dodavanjem lijeka u konstantnom omjeru i bez klinički značajnog produljenja vremena oporavka od neuromuskularnog bloka nakon završetka infuzije.

Veculex nema kumulativne učinke ako se doze održavanja primjenjuju do povratka amplitude trzaja na 25% kontrolne vrijednosti. Nekoliko doza održavanja tada se može dati u nizu.

S obzirom na gore navedena svojstva Veculex se može primijeniti za kratke, srednje i dugotrajne operacijske zahvate.

Reverzija neuromuskularnog bloka

Primjenom inhibitora acetilkolinesteraze kao što su neostigmin, piridostigmin ili edrofonij može se poništiti djelovanje vekuronija.

Pedijatrijski bolesnici

Novorođenčad i dojenčad

U novorođenčadi i dojenčadi doza ED₉₅ vekuronijevog bromida tijekom balansirane anestezije

približno je ista kao i u odraslih (približno 47 µg/kg tjelesne težine).

Početak djelovanja lijeka Veculex u novorođenčadi i dojenčadi značajno je kraći u usporedbi s djecom i odraslima, vjerojatno zbog kraćeg vremena cirkulacije i većeg minutnog volumena u prvoj skupini bolesnika. Također, povećana osjetljivost neuromuskularne veze na djelovanje neuromuskularnih blokatora u tih bolesnika može biti odgovorna i za brži početak djelovanja.

Trajanje djelovanja i vrijeme oporavka nakon primjene lijeka Veculex dulje je u novorođenčadi i dojenčadi nego u odraslih bolesnika. Doze održavanja lijeka Veculex stoga treba primjenjivati rjeđe.

Djeca

Pokazalo se da je doza ED₉₅ vekuronijevog bromida tijekom balansirane anestezije u djece bila viša nego u odraslih (0,081 mg/kg tjelesne težine u djece naspram 0,043 mg/kg u odraslih). U usporedbi s odraslima, općenito je u djece trajanje djelovanja 30% kraće, a vrijeme oporavka nakon primjene vekuronija 20-30% kraće.

Slično kao i u odraslih, kumulativni učinci ponovljene doze održavanja u novorođenčadi i dojenčadi nisu primijećeni dok su doze održavanja bile približno jedna četvrtina početne doze i primijenjene kod najmanje 25% -tnog oporavka amplitude trzaja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Nakon intravenske primjene 50 i 200 µg/kg vekuronija kirurškim bolesnicima, poluvrijeme vekuronija u plazmi u fazi distribucije je 2,9 min za višu, odnosno 2,8 min za nižu dozu. .

Vekuronij se većinom distribuira u ekstracelularnu tekućinu. U odraslih bolesnika u stanju ravnoteže volumen distribucije iznosi 0,19-0,51 l/kg.

Klirens vekuronija u plazmi iznosi 3.0-6.4 ml/kg/min, a poluvrijeme eliminacije u plazmi je 36-117 min.

Biotransformacija

Vekuronijev bromid se relativno malo metabolizira. U ljudi, 3-hidroksi derivat, koji ima približno 50% manji potencijal neuromuskularnog bloka od vekuronija, stvara se u jetri. U bolesnika koji nemaju zatajenje bubrega ili jetre, koncentracija tog metabolita u plazmi je ispod granice detekcije i ne pridonosi neuromuskularnom bloku do kojeg dolazi nakon primjene lijeka Veculex.

Eliminacija

Izlučivanje putem žuči je glavni put eliminacije. Procjena je da se tijekom 24 sata nakon intravenske primjene lijeka Veculex, 40 do 60% početne doze izluči putem žuči kao monokvarterni spojevi. Približno 95% ovih monokvarternih spojeva je nepromijenjeni vekuronij i manje od 5% je 3-hidroksi-vekuronij. Produljeno trajanje djelovanja zabilježeno je u bolesnika s bolestima jetre i/ili bolestima žučnog trakta, vjerojatno kao rezultat smanjenog klirensa koji dovodi do povećanja poluvremena eliminacije.

Vekuronij se putem bubrega izlučuju vrlo malo. Ukupna količina monokvarternih spojeva izlučenih mokraćom, a prikupljenih intravezikalnim kateterom tijekom 24 sata nakon primjene lijeka Veculex je 20–30% primijenjene doze. U bolesnika sa zatajenjem bubrega, trajanje djelovanja može biti produljeno. To je vjerojatno rezultat povećane osjetljivosti na vekuronij, ali može također biti i rezultat smanjenog klirensa iz plazme.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci za vekuronij u pedijatrijskih bolesnika su ograničeni. Nakon intravenske primjene, klirens vekuronija iz plazme sličan je u novorođenčadi, dojenčadi i djece (2,8-9,0 ml/kg/min) i nije različit od klirensa u odraslih. Volumen distribucije u stanju ravnoteže u dojenčadi (0,29-0,43 l/kg) veći je nego u djece (0,13- 0,32 l/kg).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema drugih nekliničkih podataka koji bi bili važni za liječnika propisivača osim već navedenih u drugim dijelovima SmPC-a.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-alanin
citratna kiselina, hidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Poznata je inkompatibilnost kada se Veculex dodaje tiopentalu.

Ne preporuča se miješati Veculex s drugim otopinama ili lijekovima u istoj štrcaljki ili vrećici, osim za one infuzijske otopine za koje je dokazano da su kompatibilne s ovim lijekom (vidjeti dio 6.6).

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti: 30 mjeseci.

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je tijekom 24 sata pri temperaturi do 25°C. S mikrobiološkog stajališta, osim ako postupak razrjeđivanja isključuje mogućnost mikrobiološke kontaminacije, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se lijek ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati zaštićeno od svjetlosti, u originalnom pakiranju.

Ne koristiti Veculex ako otopina nakon pripreme sadrži čestice ili nije bistra.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Bezbojna staklena bočica (staklo tip I) s gumenim čepom i aluminijskom kapicom s plastičnim (flip-off) zaštitnim poklopcem.

10 bočica koje sadrže 10 mg vekuronijevog bromida.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rekonstitucija:

Nakon dodavanja 5 ml vode za injekcije, dobiva se izotonična otopina s pH 4 koja sadrži 2 mg vekuronijevog bromida po ml (2 mg/ml).

Ako postoji potreba za otopinom niže koncentracije, otopina lijeka Veculex 10 mg može se pripremiti do volumena od 10 ml u sljedećim infuzijskim otopinama:

- 5%-tna otopina glukoze
- 0,9%-tna otopina natrijevog klorida
- injekcijska otopina 5%-tne glukoze i 0,9%-tnog natrijevog klorida.

Kompatibilnost:

Kada se otopina lijeka Veculex pripremi s vodom za injekcije, dobivena otopina može se miješati sa sljedećim infuzijskim otopinama, pakiranim u PVC ili staklenu ambalažu, do razrjeđenja od 40 mg/l:

- 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida
- 5%-tnom otopinom glukoze

Gore spomenuta otopina može se također injektirati u liniju postojeće infuzije sljedećih otopina:

- otopinu 5%-tne glukoze i 0,9%-tnog natrijevog klorida

Nisu provedena ispitivanja kompatibilnosti s drugim infuzijskim otopinama.

Sav neupotrijebljeni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti u skladu s važećim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Altamedics d.o.o.

Vrbani 4

10 110 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-530549370

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

16. lipnja 2021./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/