

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AVECURİS 10 mg I.V. enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 1 flakon 1 ml içinde 1 mg veküronyum bromür olacak şekilde 10 mg veküronyum bromür içerir.

Yardımcı maddeler: 1 flakon 16,25 mg dibazik sodyum fosfat anhidrat, 20,75 mg sitrik asit anhidrat ve 97,0 mg mannitol içerir.

Çözücü ampul 10 ml enjeksiyonluk su içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk beyaz toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

AVECURİS, yetişkinlerde, yenidoğanlarda, süt çocuklarında, çocuklarda ve ergenlerde trakeal entübasyonun ve cerrahi girişim sırasında iskelet kaslarının gevşemesinin sağlanması için genel anesteziyle birlikte uygulanmaktadır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Diğer nöromüsküler blokaj yapan ilaçlar gibi AVECÜRİS de yalnızca bu ilaçların etkisi ve kullanımı hakkında bilgi ve deneyim sahibi klinisyenler tarafından ve onların gözetimi altında uygulanmalıdır. Diğer nöromüsküler blokaj yapan ilaçlar gibi AVECÜRİS dozu da her hastaya göre özel olarak ayarlanmalıdır. Kullanılan anestezi yöntemi, tahmini cerrahi süresi, anesteziden önce veya anestezi sırasında verilen diğer ilaçlarla muhtemel etkileşimi ve hastanın durumu doz belirlenirken dikkate alınması gereken hususlardır.

Nöromüsküler blokajın ve nekahatın izlenmesi için uygun nöromüsküler izleme tekniklerinin kullanılması tavsiye edilmektedir.

İnhalasyon anesteziikleri AVECURİS'in nöromüsküler blokaj etkisini artırabilir. Bu etki, volatil ilaçların bu etkileşim için gerekli doku konsantrasyonuna ulaşması halinde anestezi esnasında klinik önem kazanır. Sonuç olarak, daha az dozda ve daha sık aralıklarla ya da inhalasyon anestezi altındaki uzun süreli girişimlerde (1 saatten uzun) daha düşük infüzyon hızı ile verilerek veküronyum bromür dozu ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Yetişkin hastalarda aşağıdaki doz önerileri kısa ve uzun süreli cerrahi işlemlerde trakeal entübasyon ve kas rahatlama için genel bir kılavuz olabilir.

Trakeal entübasyon:

Rutin anestezi sırasında standart entübasyon dozu 80 ila 100 mikrogram veküronyum bromür/kg vücut ağırlığı olup neredeyse tüm hastalarda 90-120 saniye sonra entübasyon için yeterli koşullar sağlanır.

Süksametyum ile entübasyon sonrasında yapılan cerrahi girişimler için AVECURİS dozu:

Önerilen dozlar 30 ila 50 mikrogram veküronyum bromür/kg vücut ağırlığıdır.

Entübasyon için süksametyum kullanılması halinde AVECURİS uygulaması hasta süksametyuma bağlı nöromüsküler bloktan çıkana kadar geciktirilmelidir.

İdame dozu:

Önerilen idame dozu 20 ila 30 mikrogram veküronyum bromür/kg vücut ağırlığıdır. Bu idame dozları twitch yüksekliği kontrol twitch (seğirme) yüksekliğinin %25'i düzeyine çıktığı zaman uygulanmalıdır.

Sürekli infüzyonda gerekli AVECURİS dozu:

AVECURİS sürekli infüzyon yoluyla uygulandığında ilk olarak bir yükleme dozunun verilmesi ve nöromüsküler blokaj kalkmaya başladığında AVECURİS infüzyonuna başlaması tavsiye edilmektedir (Bkz. "Trakeal entübasyon").

İnfüzyon hızı, kontrol twitch yüksekliğinin %10'u düzeyinde bir twitch yanıtı ya da dört uyarıya 1-2 yanıt sağlayacak biçimde ayarlanmalıdır.

Erişkinlerde nöromüsküler blokajın bu seviyede korunması için gerekli olan infüzyon hızı 0,8-1,4 mikrogram veküronyum bromür/kg/dak.'dır. Yenidoğan ve süt çocukları için aşağıya bakınız. İnfüzyon hızı gereksinimleri hastadan hastaya ve kullanılan anestezi yöntemine göre farklılık gösterebileceğinden nöromüsküler blokajın izlenmesi sürdürülmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Veküronyum bromür safra ve idrar ile atıldığından AVECURİS klinik olarak belirgin karaciğer

ve/veya safra yolları hastalıkları ve böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4.).

Geriyatrik popülasyon:

Genç erişkinler ile aynı entübasyon ve idame dozları (sırasıyla 80-100 mikrogram/kg ve 20-30 mikrogram/kg) kullanılabilir. Buna karşın yaşlı hastalarda farmakokinetik mekanizmalardaki değişiklik nedeniyle etki süresi daha genç hastalara göre uzamaktadır. Yaşlılarda etkinin başlama süresi gençlerdeki ile aynıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Ergenler (12-17 yaş)

Ergenlerdeki doz hakkında çok az bilgi olmakla birlikte, bu yaşlardaki fizyolojik gelişim temelinde yetişkinlerde kullanılan dozun kullanılması önerilir.

Çocuklar (2-11 yaş)

Çocuklarda doz gereksinimi yetişkin ve yenidoğanlara göre daha yüksektir (Bkz. Bölüm 5.1. “pediyatrik hastalar”). Bununla birlikte, genellikle yetişkinlerde kullanılan entübasyon (80-100 mikrogram/kg) ve idame (20-30 mikrogram/kg) dozları genellikle yeterlidir. Çocuklarda etki süresi daha kısa olduğundan idame dozun daha sık uygulanması gerekir.

Yenidoğanlar (0-27 gün) ve süt çocukları (28 gün-23 ay)

Nöromüsküler bileşkenin duyarlılığında farklılıklar görülebileceğinden özellikle yenidoğanda ve büyük olasılıkla 4 ayla kadar süt çocuklarında başlangıç test dozu olarak 10-20 mikrogram veküronyum bromür/kg vücut ağırlığı, ardından twitch yanıtının %90-95 baskılanmasını sağlayana dek artan dozlar önerilir. Yenidoğan cerrahisinde doz 100 mikrogram/kg’ı geçmemelidir.

Daha büyük süt çocuklarındaki (5-23 ay) doz gereksinimi yetişkinlerdeki gibidir. Bununla birlikte bu hastalarda veküronyum bromür etkisinin başlama süresi yetişkin ve çocuklara göre oldukça kısa olduğundan genelde uygun entübasyon koşullarının sağlanması için yüksek entübasyon dozları kullanılması gerekmez.

Veküronyum bromürün etki ve düzelleme süresi yenidoğan ve süt çocuklarında çocuk ve yetişkinlere göre daha uzun olduğundan idame dozunun daha seyrek uygulanması gerekmektedir (Bkz. Bölüm 5.1. “pediyatrik hastalar”).

Prematüre yenidoğan bebekler

Prematüre yenidoğan bebeklerde veküronyum bromürün kullanımı için doz tavsiyelerini destekleyecek yeterli veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik hastalarda sürekli infüzyon

Pediyatrik hastalarda veküroniyumun sürekli infüzyonu ile ilgili yeterli veri bulunmadığından, dozlama önerileri yapılamamaktadır.

Aşırı kilolu ve obez hastalar:

Aşırı kilolu ya da obez hastalarda (ideal vücut ağırlığının %30 ve üzerindeki hastalar) doz ideal vücut ağırlığı dikkate alınarak düşürülmelidir.

Daha yüksek dozlar:

Daha yüksek doz kullanılmasının gerektiği hastalarda, başlangıç dozu olarak 150 mikrogram ila 300 mikrogram veküroniyum bromür/kg vücut ağırlığı, halotan ve nöroleptik anestezisi altında uygun ventilasyon sağlanarak ve kardiyovasküler advers etki izlenmeden kullanılmıştır. Veküroniyum bromürün bu yüksek dozlarda kullanımında farmakodinamik olarak etkisinin başlama süresi kısalmır ve etki süresi uzar. Sezaryen ameliyatında (Bkz. Bölüm 4.6.) ve neonatal ameliyatta doz 100 mikrogram/kg'ı geçmemelidir.

Uygulama şekli

AVECURİS su ile sulandırıldıktan sonra uygulanmalıdır. AVECURİS ya intravenöz olarak bolus ya da sürekli infüzyon şeklinde uygulanır (Bkz. Bölüm 6.6).

4.3. Kontrendikasyonlar

Veküroniyum veya bromür iyonu ya da AVECURİS'in içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

AVECURİS solunum kaslarında paraliziyeye yol açtığından, bu ilacı kullanan hastalarda spontan solunum tekrar başlayana dek solunum desteği sağlanması zorunludur.

Diğer nöromüsküler blokaj yapan ilaçlarla olduğu gibi veküroniyum bromür için rezidüel nöromüsküler blokaj bildirilmiştir. Rezidüel nöromüsküler blokajın neden olabileceği komplikasyonları önlemek için, hastadan nöromüsküler bloğu tamamen düzeldikten sonra tüpün çıkarılması önerilir. Ameliyat sonrası evrede tüp çıkarıldıktan sonra rezidüel nöromüsküler blokaja neden olabilecek diğer faktörler de (ilaç etkileşimi ve hastanın durumu gibi) düşünülmelidir. Standart klinik uygulamanın bir parçası değil ise, özellikle rezidüel nöromüsküler blokajın ortaya çıkma olasılığı yüksek hastalarda tersine döndürücü ilaçlar kullanılmalıdır.

Nöromüsküler blokaj yapan ilaçlar arasında yüksek oranda çapraz-duyarlılık bildirilmiştir. Bu sebeple, uygun olduğunda AVECURİS uygulanmadan önce diğer nöromüsküler blokaj yapan ilaçlara karşı aşırı duyarlılık dışlanmalıdır. AVECURİS duyarlı hastalarda sadece mutlaka gerekli olduğunda kullanılmalıdır. Genel anestezi sırasında aşırı duyarlılık reaksiyonu yaşayan hastalar ardından diğer

nöromüsküler blokörlere karşı aşırı duyarlılık için test edilmelidir.

Veküronyum bromürün klinik kullanım doz aralığında kardiyovasküler etkisi olmadığından bazı anestezi maddelerin ve opiyoidlerin kullanımında ya da cerrahi sırasında vagal refleks sebebiyle oluşabilen bradikardiyi şiddetlendirmemektedir. Bu nedenle vagal reaksiyonların ortaya çıkma olasılığı yüksek cerrahi girişimlerde (örn. Vagal uyarıcı etkisi bilinen anestezi ilaçların kullanıldığı oftalmik, abdominal ve anorektal cerrahiler) premedikasyon ya da indüksiyon amacıyla atropin gibi vagolitik ilaçların kullanılması ve/veya dozun yeniden değerlendirilmesi yararlı olabilir.

Genel olarak Yoğun Bakım Üniteleri'nde uzun süreli nöromüsküler blokaj yapan ilaçların kullanılmasının paralizinin uzamasına ve iskelet kaslarında güçsüzlüğe yol açtığı bildirilmiştir. Olası nöromüsküler blokaj uzaması ve/veya doz aşımının önüne geçmek için nöromüsküler blokaj yapan ilaçların kullanımı boyunca nöromüsküler iletinin izlenmesi önemle önerilir. Ek olarak, hastalara yeterli analjezi ve sedasyon sağlanmalıdır. Ayrıca nöromüsküler blokaj yapan ilaçların titrasyonu, hastadaki etkisine göre bu ilaçların etkilerini ve uygun nöromüsküler izlem tekniklerini bilen deneyimli klinisyenler tarafından izlenerek yapılmalıdır.

Yoğun Bakım Üniteleri'nde nondepolarizan nöromüsküler blokaj yapan ilaçların uzun süreli olarak kortikosteroid ile birlikte kullanılması sonrasında sıklıkla miyopati bildirilmiştir. Bu nedenle nöromüsküler blokaj yapan ilaçlarla birlikte kortikosteroid kullanan hastalar için nöromüsküler blokaj yapan ilaç kullanım süresi olabildiğince kısa olmalıdır.

Aşağıdaki durumlar AVECURİS'in farmakokinetik ve/veya farmakodinamik özelliklerini etkileyebilir:

Karaciğer ve/veya safra yolları hastalıkları ve böbrek yetmezliği

Veküronyum safra ve idrar ile atıldığından AVECURİS klinik olarak belirgin karaciğer ve/veya safra yolları hastalıkları ve böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu hasta gruplarında özellikle karaciğer hastalığı olan hastalara yüksek doz veküronyum (200 mikrogram/kg vücut ağırlığı) verildiğinde, etkinin uzadığı gözlenmiştir.

Dolaşım süresinde uzama

hastalık, yaşlılık, dağılım hacminin artmasına yol açan ödemli durumlar gibi dolaşım zamanını uzatan durumlar nöromüsküler bloğun başlama süresinin uzamasına katkıda bulunabilir. Plazma klerensinin azalması nedeniyle etki süresi de uzayabilir.

Kardiyovasküler

Nöromüsküler hastalıklar

Diğer nöromüsküler blokaj yapan ilaçlarla olduğu gibi AVECURİS nöromüsküler hastalığı olan hastalarda ya da poliomiyelit sonrasında, bu vakalarda nöromüsküler blokaj yapan ilaçlara karşı yanıt önemli ölçüde değişebileceğinden, son derece dikkatli kullanılmalıdır. Bu değişikliğin yönü ve miktarı çok değişken olabilir. Miyastenia gravis ya da miyastenik (Eaton Lambert) sendromlu

hastalarda düşük veküronyum bromürün etkili olduğu doza titrasyon yapılması gerekmektedir.

Hipotermi

Hipotermi altındaki ameliyatlarda AVECURİS nöromüsküler blokaj etkisi artabilir ve süresi uzayabilir.

Obezite

Diğer nöromüsküler blokaj yapan ilaçlarla olduğu gibi AVECURİS obez hastalarda gerçek vücut ağırlığına göre hesaplanarak kullanıldığında, etki süresi ve spontan düzelme süresi uzayabilir.

Yanıklar

Yanıklı hastaların nondepolarizan ilaçlara karşı direnç geliştirdiği bilinmektedir. Doz titrasyonunun yanıtına göre yapılması önerilir.

AVECURİS'un etkisini artırabilen durumlar:

Hipokalemi (örn. şiddetli kusma, diyare ve diüretik tedavi sonrasında), hipermagnezemi, hipokalsemi (yoğun transfüzyondan sonra), hipoproteinemi, dehidratasyon, asidoz, hiperkapni ve kaşeksi.

Bu nedenle şiddetli elektrolit bozuklukları, kan pH değişiklikleri ya da dehidratasyon mümkün olduğunca düzeltilmelidir.

Bu tıbbi ürün her flakonda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder, yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıdaki ilaçların nöromüsküler blokaj yapan nondepolarizan ilaçların etki şiddetini ve/veya süresini etkilediği gösterilmiştir.

Diğer ilaçların AVECURİS üzerindeki etkileri

Etki artışı:

Halojenli volatil anestezikler AVECURİS'in nöromüsküler blok etkisini artırır. Etki yalnızca idame doz sırasında görülür (Bkz. Bölüm 4.2.). Antikolinesteraz inhibitörleri ile bloğun geri dönüşümü de baskılanabilir.

Süksametoniyum ile entübasyon sonrasında (Bkz. Bölüm 4.2.).

Yoğun Bakım Ünitesi'nde kortikosteroidlerle AVECURİS'in uzun süreli birlikte kullanımı nöromüsküler blokaj süresinin uzamasına ya da miyopatiye neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.4. ve 4.8.).

Diğer ilaçlar:

- Antibiyotikler: Aminoglikozidler, linkozamid ve polipeptit antibiyotikler, asilaminopenisilin antibiyotikler
- Diüretikler, kinidin, magnezyum tuzları, kalsiyum kanal blokörleri, lityum tuzları, simetidin, lidokain ve fenitoin ya da β -blokör ilaçların akut kullanımı

Aminoglikozid linkozamid, polipeptit ve asilaminopenisilin antibiyotikler, kinidin ve magnezyum tuzlarının operasyon sonrası verilmesinde rekürarizasyon bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4.).

Etki azalması:

Fenitoin ya da karbamazepinin önceki kronik kullanımı.

Kalsiyum klorür, potasyum klorür

Değişken etki:

AVECURİS ile birlikte diğer nöromüsküler bloke edici nondepolarizan ilaçların kullanılması, kullanılan diğer ilaç ve uygulama sırasına göre nöromüsküler bloğu artırabilir ya da azaltabilir.

AVECURİS ardından süksametoniyum verilmesi AVECURİS'in nöromüsküler bloke edici etkisini artırabilir ya da azaltabilir.

AVECURİS'un diğer ilaçlara etkisi

AVECURİS'in lidokaine etkisi

Lidokain ile kombine kullanılan AVECURİS lidokainin etkisinin daha hızlı başlamasına yol açabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin yapılmış herhangi bir etkileşim çalışması yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin yapılmış herhangi bir etkileşim çalışması yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda etkili doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

AVECURİS'in fetusa yönelik potansiyel zararının tespit edilebilmesi için hayvan ve insan gebeliği sırasında kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. AVECURİS gebe kadınlara ancak sorumlu doktor faydanın risklere daha ağır bastığına karar verirse uygulanmalıdır.

Sezaryen ameliyatı:

Veküronyum bromür ile 100 mikrogram/kg doza dek yapılan çalışmalar bu ilacın sezaryen ameliyatında güvenli olduğunu göstermiştir. Sezaryen ameliyatlarında doz 100 mikrogram/kg üzerine çıkmamalıdır.

Birkaç klinik çalışmada veküronyum bromür APGAR puanını, fetal kas tonusunu ya da kardiyovasküler uyumu olumsuz etkilememiştir. Göbek bağı kan örneği analizinde veküronyum bromür yenidoğanda herhangi bir klinik advers etkiye yol açamayacak kadar düşük miktarda plasentaya geçtiği gösterilmiştir.

Not: Gebelik toksemisi nedeniyle magnezyum sülfat alan kadınlarda AVECURİS'in neden olduğu nöromüsküler bloğun çözülmesi baskılanabilir ya da yeterli olmayabilir çünkü magnezyum tuzları nöromüsküler bloğu artırır.

Bu nedenle magnezyum sülfat alan hastalarda AVECURİS dozu azaltılmalı ve titrasyon twitch yanıtına göre dikkatli biçimde yapılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Veküronyum bromürün insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Veküronyum bromürün süte geçmesi hayvanlarda araştırılmamıştır. Emzirmenin devam edilmesi/ sonlandırılması veya veküronyum bromür ile tedavinin devam edilmesi/sonlandırılması kararı, emzirmenin çocuğa faydası ve veküronyum bromür tedavisinin kadına faydası göz önünde bulundurularak verilmelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Hayvan çalışmaları fertilite üzerinde bir etki göstermemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

AVECURİS genel anestezi ile birlikte kullanıldığından genel anestezi sonrasında ayağa kalkan hastalar için gerekli olan genel önlemler alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers ilaç reaksiyonu seyrek (<1/1.000). En sık görülen advers etkiler yaşamsal belirtilerde değişiklik ve nöromüsküler bloğun uzamasıdır. Pazarlama sonrası izlenimde en sık bildirilen advers etki "anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonlar" ve ilişkili semptomlardır (<1/100.000). Aşağıdaki açıklamalara bakınız.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek

($\geq 1/10.000$ ila < 1.000), çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Aşırı duyarlılık, anafilaktik reaksiyon, anafilaktoid reaksiyon, anafilaktik şok, anafilaktoid şok

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Flasid paralizi

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Taşikardi

Vasküler hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Çok seyrek: Dolaşım kollapsı ve şok, kızarma

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok seyrek: Bronkospazm

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Anjiyonörotik ödem, ürtiker, döküntü, eritematöz döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Kas zayıflığı*, steroid miyopatisi*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: İlaç etkisizliği, ilaç etkinliği/terapötik cevabın azalması, ilaç etkinliği/terapötik cevabın artması

Çok seyrek: Yüzde ödem, enjeksiyon yerinde ağrı, enjeksiyon yerinde reaksiyon

Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın olmayan: Nöromüsküler bloğun uzaması, anesteziden sonra düzelmeyen gecikmesi

Çok seyrek: Anestezide havayolu komplikasyonu

*Yoğun Bakım Ünitesi'nde uzun süreli kullanım sonrasında.

Advers etki sıklığı pazarlama sonrası izlem raporları ve genel literatürden hesaplanmıştır.

Nöromüsküler bloğun uzaması

Nondepolarizan blokörler sınıfı ilaçlarla en sık görülen advers etki ilacın farmakolojik etkisinin gerekli olan zaman periyodunu aşmasıdır. Bu tablo iskelet kası güçsüzlüğünden solunum yetmezliği ve apneye neden olabilen şiddetli ve uzamış iskelet kası paralizisine dek değişebilir. Yoğun Bakım Ünitesi'nde kortikosteroidlerle birlikte veküronyum bromür kullanımında birkaç miyopati olgusu bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4.).

Anafilaktik reaksiyonlar

Çok nadir olmakla birlikte veküronyum bromür dahil olmak üzere nöromüsküler blokör ilaçlara karşı anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar genellikle bronkospazm, kardiyovasküler değişiklikler (örn. hipotansiyon, taşikardi, dolaşım kollapsı, şok) ve deri değişiklikleri (anjyioödem, ürtiker) semptomlarını içerir. Bu reaksiyonlar bazı olgularda öldürücü olabilir. Bu reaksiyonların şiddetli olma olasılığına karşı ortaya çıkabilecekleri düşünülerek daima gerekli önlemler alınmalıdır.

Histamin salımı ve histaminoid reaksiyonlar

Nöromüsküler blokaj yapan ilaçların enjeksiyon bölgesinde lokal olarak ve sistemik olarak histamin salımına yol açtıkları bilindiğinden, bu ilaçlar kullanılırken enjeksiyon yerinde kaşınma ve eritematöz reaksiyonlar ve/veya genel histaminoid (anafilaktoid) reaksiyonların ortaya çıkabileceği daima dikkate alınmalıdır (Bkz. Anafilaktoid reaksiyonlar).

İntradermal veküronyum bromür enjeksiyonu ile yapılan deneysel çalışmalar bu ilacın lokal histamin salımına yol açma kapasitesinin zayıf olduğunu göstermiştir. İnsanlarda yapılan kontrollü çalışmalar intravenöz veküronyum bromür uygulamasından sonra plazma histamin düzeylerinde anlamlı artış göstermemiştir. Veküronyum bromürün yaygın kullanımı sırasında bu olaylar nadiren bildirilmektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı ve uzamış nöromüsküler blokta hastaya solunum desteği ve sedasyon yapılmaya devam edilmelidir. Bu durumda nöromüsküler bloğun tersine dönüşü için iki seçenek bulunmaktadır: (1) Yoğunluğun geri dönüşü (profund) ve derin blok için sugammadeks kullanılabilir. Uygulanacak sugammadeks dozu nöromüsküler blok seviyesine bağlıdır. Veküronyum kaynaklı blokajın geri dönüşü amacıyla sugammadeks kullanımı sadece yetişkin popülasyonda kullanım için önerilmektedir. (2) Spontan düzelme başlayana dek yeterli dozda asetilkolinesteraz inhibitörü (örn.

neostigmin, edrofonyum, pridostigmin) verilmelidir. Asetilkolinesteraz inhibitörü AVECURİS'in nöromüsküler etkilerini geri döndüremez ise, spontan solunum başlayana dek ventilasyon sürdürülmelidir. Asetilkolinesteraz inhibitörünün tekrarlanması tehlikeli olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kas gevşetici, periferik etkili ilaçlar

ATC kodu: M03AC03

AVECURİS (veküronyum bromür) nondepolarizan nöromüsküler blokaj yapan bir ilaçtır; kimyasal olarak aminosteroid 1-(3 α ,17 β -diasetoksi-2 β piperidino-5 α -androstan-16 β -yl)-1 metilpiperidinum bromür yapısındadır.

AVECURİS motor sinir sonları ile çizgili kas arasındaki iletim işlemini, çizgili kasların motor plaklarında yerleşmiş nikotinik reseptörleri kompetitif olarak bloke eder ve asetilkolinin etkilerini önler.

Süksametonyum gibi depolarizan nöromüsküler blokaj yapan ilaçlardan farklı olarak AVECURİS kas fasikülasyonlarına neden olmaz.

Klinik doz aralığında veküronyum sempatik nikotinik reseptörleri engellememektedir ve böylece gangliyon bloke edici etkinlik göstermemektedir. İlave olarak, bu doz aralığında veküronyum parasempatik muskarinik reseptörleri engellememektedir ve böylece vagolitik etkinlik göstermemektedir.

Trakeal entübasyon:

80 ila 100 mikrogram veküronyum bromür/kg vücut ağırlığı doz aralığında intravenöz uygulamayı takiben 90-120 saniye sonra endotrakeal entübasyon için iyi-mükemmel koşullar ortaya çıkar; ve bu dozların uygulamasını takiben 3-4 dakika içinde de herhangi bir cerrahi girişim için yeterli kas paralizisi sağlanır. Bu dozda kontrol twitch (seğirme) yüksekliğinin (klinik süre) % 25 geri dönme süresi 24-60 dakikadır. Bu dozda kontrol twitch yüksekliğinin % 95 oranında geri dönme süresi 60-80 dakikadır. Daha yüksek dozlarda en yüksek blokajın elde edilen süresi kısalırken, etki süresi uzar.

Sürekli intravenöz infüzyon:

AVECURİS sürekli intravenöz infüzyon biçiminde sabit hızla verildiğinde, % 90 oranında nöromüsküler blok sağlanır ve infüzyon sona erdiğinde nöromüsküler bloğun çözülmesi için geçen sürede klinik olarak anlamlı bir artış uzama görülmez.

İdame doz kontrol twitch yüksekliğinin % 25 olduğu noktada verildiğinde veküronyum bromür kümülatif etkisi yoktur. Bu nedenle idame olarak birkaç ardışık doz verilebilir.

Bu özellikler AVECURİS'in uzun süreli olduğu kadar kısa süreli cerrahi girişimlerde de

kullanılabilmesini sağlar.

Nöromüsküler bloğun geri dönmesi:

Neostigmin, pridostigmin ya da edrofonyum gibi asetilkolinesteraz inhibitörlerinin verilmesi veküronyum bromürün etkisini antagonize eder.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik hastalar:

Yenidoğan ve süt çocukları:

Yenidoğan ve süt çocuklarında dengeli anestezi altında veküronyum ED₉₅ dozu yaklaşık olarak yetişkinlerdeki ile aynı bulunmuştur (yaklaşık 47 µg/kg vücut ağırlığı).

Yenidoğan ve süt çocuklarında veküronyum bromürün etkisinin başlama süresi, muhtemelen dolaşım zamanının daha kısa olması ve görece kardiyak atım hacminin fazla olması nedeniyle çocuk ve yetişkinlere göre daha kısadır. Bu hastalarda nöromüsküler blokaj yapan ilaçlara karşı nöromüsküler bileşimin daha duyarlı olması da etkinin daha hızlı başlamasından sorumlu olabilir.

Yenidoğan ve süt çocuklarında veküronyum bromürün etki süresi ve düzelme süresi yetişkinlere göre daha uzundur. Bu nedenle AVECÜRİS idame dozu daha seyrek aralıklarla verilmelidir.

Çocuklar:

Çocuklarda dengeli anestezi altında veküronyum ED₉₅ dozu yetişkinlerdekinden daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla 81; 43 mikrogram/kg vücut ağırlığı). Yetişkinlerle karşılaştırıldığında etki süresi genellikle yaklaşık %30, düzelme süresi yaklaşık %20-30 daha kısadır.

Yetişkinlerde olduğu gibi, başlangıç dozunun yaklaşık dörtte biri ve kontrol twitch (seğirme) yüksekliğinin %25 geri dönmesinde verilen idame dozların pediyatrik hastalarda da kümülatif etkilere yol açtığı gözlenmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim: İntravenöz uygulanmaktadır.

Dağılım: 100-150 mikrogram/kg veküronyum intravenöz uygulamasını takiben veküronyum dağılım yarılanma ömrü 1,2-1,4 dakikadır.

Veküronyum esas olarak ekstrasellüler sıvı kompartmanına dağılır. Kararlı konsantrasyonda erişkin hastalarda dağılım hacmi 0,18-0,51 L/kg'dır.

Biyotransformasyon: Veküronyum metabolize olma oranı görece düşüktür. İnsanlarda veküronyuma göre %50 nöromüsküler blokaj potansiyeline sahip 3-hidroksi türevi karaciğerde oluşur. Renal ya da hepatik yetmezliği olmayan hastalarda bu metabolitin plazma konsantrasyonu saptanma sınırının altındadır ve veküronyum bromürün nöromüsküler blokaj etkisine katkıda bulunmamaktadır.

Eliminasyon: Veküronyum plazma klerensi 3,0-6,4 ml/kg/dak ve plazma eliminasyon yarılanma ömrü 36-117 dakikadır.

Temel eliminasyon yolu safra atılımıdır. İntravenöz veküronyum verilmesinden sonra 24 saat içinde verilen dozun %40-60'ı dörtlü bileşik olarak safradan atılır. Bu bileşiğin yaklaşık %95'i değişmemiş veküronyum ve %5'ten azı 3-OH veküronyumdur. Karaciğer ve/veya safra yolları hastalığı olan hastalarda muhtemelen klerensin azalması ve eliminasyon yarı ömrünün uzaması nedeniyle etki süresinin gözlenmiştir.

Renal eliminasyon göreceli olarak düşüktür. AVECURİS verilmesinden sonra 24 saat içinde intravezikal kateterle toplanan idrarda atılan bileşik miktarı verilen dozun %20-30'udur. Renal yetmezliği olan hastalarda etki süresi uzayabilir. Bunun veküronyum duyarlılığın artması sonucu gelişmesi mümkündür fakat plazma klerisinin azalmasının sonucu da olabilir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyon veküronyum için sınırlı farmakokinetik veri bulunmaktadır. İntravenöz uygulama sonrasında, veküronyum plazma klerensi yenidoğanlar, süt çocukları ve çocuklar arasında benzerdir (2,8-9,0 ml/kg/dak.) ve yetişkinlerdeki klerensten fazla değildir. Kararlı durumdaki dağılım hacmi (V_a*) süt çocuklarında yetişkin hastalardaki ile benzerdir (0,29-0,43 L/kg), ancak çocuklarda biraz daha küçüktür (0,13-0,32 L/kg).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Veküronyum bromürün genotoksik, embriyotoksik ya da teratojenik potansiyeli yoktur. Sıçan, köpek ve kedilerde yapılan tek doz ve çoklu toksisite çalışmalarında insanlar için özel bir risk ortaya çıkmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6. 1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit anhidrat

Dibazik sodyum fosfat anhidrat

Mannitol

Sodyum hidroksit çözeltisi ve/veya Fosforik asit çözeltisi (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Birçok başka ilaç için de söz konusu olduğu gibi, tiyopental eklendiğinde veküronyum bromür ile geçimsizlik bildirilmiştir.

Veküronyum bromürün geçimliliği gösterilmiş solüsyonlar dışında diğer solüsyonlarla karıştırılması ya da ilaçlarla aynı enjektöre konması önerilmez. (Bkz. Bölüm 6.6.).

Veküronyum bromür diğer ilaçların da verildiği infüzyon hattından verildiğinde, veküronyum bromür ile geçimsizliği saptanmış ya da geçimli olduğu saptanmamış ilaçların verilmesi arasında bu hattın yeterince yıkanması (örneğin % 0,9'luk sodyum klorür ile) önemlidir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

AVECURİS son kullanma tarihine dek ambalajında belirtilen koşullarda saklanabilir.

Sulandırıldıktan sonra 2-8 °C'de 24 saat stabilitesini korur. Sulandırıldıktan sonra oda sıcaklığında ve gün ışığında fiziksel ve kimyasal stabilitesini 24 saat korur. Mikrobiyolojik açıdan ürün açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır. İlaveten %5 dekstrozs çözeltisi, %5 dekstrozs/%0,9 NaCl çözeltisi, laktatlı ringer çözeltisi ile oda sıcaklığında 12 saat fiziksel ve kimyasal geçimlidir.

Rekonstitüsyon süresince ürün tamamen çözününceye kadar çalkalayınız/döndürünüz

Mikrobiyolojik açıdan ürün açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı koşullarda kullanım sırasındaki saklama süresi ve koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve sulandırma/seyreltme (vb.) kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda gerçekleşmemiş ise, 2-8°C'de 24 saati geçmemelidir.

Flakon etiketi üzerindeki "son kullanma tarihi" AVECURI'S'in o tarihe dek kullanılabileceğini göstermektedir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır. Sulandırıldıktan sonra oda sıcaklığında ve gün ışığında fiziksel ve kimyasal stabilitesini 24 saat korur.

Sulandırılmış çözeltinin saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız.

Sulandırıldıktan sonra içinde parçacıklar olan ya da berrak olmayan AVECURİS ürünü kullanmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her ambalaj bir flakon ve bir ampul içerir.

Flakon: Bromobutil kauçuk tıpa ve flip-off koruyucu kapak ile kapatılmış, renksiz Tip I cam flakon,

Ampul: Renksiz, Tip I cam ampul

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

AVECURİS yalnız intravenöz yoldan uygulanır ve sulandırıldıktan sonra kullanılmalıdır. AVECURİS; %5 dekstroz/su, %5 dekstroz/%0,9 NaCl, laktatlı ringer solüsyonları içinde verilebilir. İnfüzyon solüsyonlarının kullanılmayan kısımları derhal atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AROMA İLAÇ SAN. LTD. ŞTİ.
Vakıflar OSB Mahallesi, Sanayi Caddesi,
No:22/1 Kat:2 Ergene/TEKİRDAĞ
Tel: 0282 675 10 06
Faks: 0282 675 14 05

8. RUHSAT NUMARASI

2018/518

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.09.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ