

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Norcuron 10 mg, polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 flaconcino di polvere contiene:  
bromuro di vecuronio 10 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere sezione 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Norcuron è indicato come coadiuvante in anestesia generale per facilitare l'intubazione endotracheale ed ottenere un miorelassamento nel corso dell'intervento chirurgico, negli adulti, nei neonati, negli infanti, nei bambini e negli adolescenti.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Dosaggio

Come per altri miorelassanti, Norcuron deve essere somministrato solo da, o sotto la supervisione di, medici esperti, che abbiano familiarità con il modo di azione e l'utilizzo di questi farmaci.

Come per tutti gli altri miorelassanti, il dosaggio di Norcuron deve essere personalizzato per ogni paziente. Nello stabilire la dose, devono essere prese in considerazione il tipo di anestesia, la durata prevista dell'intervento, la possibile interazione con altri farmaci che vengono somministrati prima o durante l'anestesia e le condizioni del paziente.

Si consiglia l'uso di un'adeguata tecnica di monitoraggio neuromuscolare per controllare il blocco neuromuscolare ed il recupero.

Gli anestetici inalatori potenziano l'effetto di blocco neuromuscolare di Norcuron. Tale potenziamento diventa clinicamente rilevante nel corso dell'anestesia, una volta che gli agenti volatili hanno raggiunto le concentrazioni tissutali necessarie a questa interazione. Di conseguenza, eventuali aggiustamenti del dosaggio di Norcuron vanno effettuati somministrando dosi di mantenimento più piccole, a intervalli meno frequenti, oppure utilizzando tempi di infusione di Norcuron inferiori durante gli interventi chirurgici di lunga durata (più di 1 ora) in anestesia per inalazione (vedere sezione 4.5).

##### Adulti

Nell'adulto le seguenti raccomandazioni posologiche possono servire da guida generale per facilitare l'intubazione endotracheale e il miorelassamento per interventi chirurgici di durata da breve a lunga.

##### Intubazione endotracheale

La dose standard per l'intubazione durante la normale anestesia è di 0,08-0,1 mg di bromuro di vecuronio/Kg di peso corporeo, dopo di che si raggiungono le condizioni adeguate per l'intubazione nell'arco di 90-120 secondi in quasi tutti i pazienti.

### Dosi di Norcuron per interventi chirurgici dopo intubazione con succinilcolina

Dosi raccomandate: 0,03-0,05 mg di bromuro di vecuronio/Kg di peso corporeo.

Se per l'intubazione viene usata la succinilcolina, la somministrazione di Norcuron può essere ritardata fino a quando il paziente non si è clinicamente ripreso dal blocco neuromuscolare indotto dalla succinilcolina.

### Dose di mantenimento

La dose di mantenimento raccomandata è di 0,02-0,03 mg di bromuro di vecuronio/Kg di peso corporeo.

Queste dosi di mantenimento dovrebbero essere somministrate quando il valore di recupero della risposta neuromuscolare dopo stimolazione è pari al 25% del valore di controllo.

### Dosi necessarie per la somministrazione di Norcuron in infusione continua

Se Norcuron viene somministrato in infusione continua, si raccomanda di somministrare una dose iniziale (vedere "Intubazione endotracheale") e, ai primi segni di recupero dal blocco neuromuscolare, iniziare la somministrazione di Norcuron per infusione.

La velocità d'infusione dovrebbe essere corretta in modo da mantenere il valore di recupero della risposta neuromuscolare al 10% del valore di controllo, oppure in modo da mantenere 1-2 risposte al "train of four" (TOF).

Nell'adulto, la velocità d'infusione necessaria per mantenere il blocco neuromuscolare a questi livelli, varia da 0,8 a 1,4 µg di Norcuron/Kg/min.

E' essenziale monitorare continuamente il blocco neuromuscolare, poiché la velocità d'infusione deve variare da paziente a paziente e secondo la tecnica anestetica usata.

### Uso negli anziani

Si possono utilizzare le stesse dosi di intubazione e di mantenimento raccomandate per gli adulti (0,08-0,1 mg/Kg e 0,02-0,03 mg/Kg, rispettivamente). Tuttavia, la durata di azione nei soggetti anziani è maggiore rispetto ai soggetti più giovani a causa dei diversi meccanismi farmacocinetici. Il tempo di inizio dell'azione nell'anziano è analogo a quello che si rileva nei soggetti più giovani.

### Popolazione pediatrica

#### **Adolescenti (12 - 17 anni)**

Nonostante vi siano dati molto scarsi sul dosaggio negli adolescenti, è consigliabile utilizzare le stesse dosi degli adulti, in considerazione dello sviluppo fisiologico raggiunto a quest'età.

#### **Bambini (2 - 11 anni)**

Le dosi necessarie nei bambini sono superiori a quelle degli adulti e dei neonati (vedere "Popolazione pediatrica" al paragrafo 5.1). Generalmente sono però sufficienti le stesse dosi di intubazione e di mantenimento raccomandate per gli adulti (0,08-0,1 mg/Kg e 0,02-0,03 mg/Kg, rispettivamente). Poiché nei bambini la durata di azione è inferiore, è necessario somministrare le dosi di mantenimento con maggior frequenza.

#### **Neonati (0 - 27 giorni) e infanti (28 giorni - 23 mesi)**

In considerazione delle possibili variazioni della sensibilità della giunzione neuromuscolare, soprattutto nei neonati (fino a 4 settimane) e probabilmente negli infanti fino a 4 mesi di età, si raccomanda di somministrare una dose iniziale di 0,01-0,02 mg di bromuro di vecuronio/Kg di peso corporeo, seguita da dosi incrementali fino al raggiungimento del 90-95% della riduzione della risposta neuromuscolare. Negli interventi di chirurgia neonatale la dose non deve superare 0,1 mg/Kg.

Le dosi necessarie negli infanti di età più elevata (5-23 mesi) sono le stesse di quelle usate per l'adulto. Tuttavia, poiché il tempo di inizio di azione di Norcuron in questi pazienti è considerevolmente inferiore rispetto a quello di adulti e bambini, non è generalmente necessario utilizzare elevate dosi di intubazione per avere buone condizioni di intubazione in tempi brevi.

Poiché la durata d'azione ed il tempo di recupero con Norcuron sono superiori nel neonato e nell'infante rispetto all'adulto e al bambino, le dosi di mantenimento vanno somministrate meno frequentemente (vedere "Popolazione pediatrica" alla sezione 5.1).

### ***Neonati pretermine***

Non ci sono dati sufficienti per supportare raccomandazioni posologiche sull'uso di bromuro di vecuronio nei neonati pretermine.

### ***Infusione continua nei pazienti pediatrici***

Non ci sono dati sufficienti riguardanti l'infusione continua di vecuronio nei pazienti pediatrici, pertanto non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

### **Uso nei pazienti sovrappeso e obesi**

Nei pazienti sovrappeso o obesi (definiti come soggetti con un peso corporeo superiore del 30% o più rispetto al peso corporeo ideale), i dosaggi vanno ridotti prendendo in considerazione il peso ideale.

### **Uso nel parto cesareo**

La dose in caso di parto cesareo non deve superare 0,1 mg/kg (vedere anche la sezione 4.6).

### **Dosaggi superiori**

Se fosse necessario somministrare dosi superiori a singoli pazienti, si tenga presente che dosi iniziali che variano da 0,15 mg fino a 0,30 mg di bromuro di vecuronio/Kg di peso corporeo sono state somministrate durante interventi chirurgici, sia in anestesia con alotano che in neuroleptoanestesia, senza che si siano verificati effetti collaterali cardiovascolari per tutta la durata dell'anestesia a patto che venga mantenuta un'adeguata ventilazione. L'uso di queste elevate dosi di Norcuron riduce, con meccanismo farmacodinamico, l'inizio dell'azione ed aumenta nel contempo la durata dell'azione stessa.

### **Somministrazione**

Norcuron deve essere somministrato per via endovenosa, dopo ricostituzione, in bolo o in infusione continua (vedere anche la sezione 6.6).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al vecuronio o allo ione bromuro o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Poiché Norcuron produce una paralisi dei muscoli respiratori, per i pazienti trattati con questo farmaco è necessaria una respirazione artificiale fino a che si ripristini un'adeguata respirazione spontanea.

Come altri miorilassanti, Norcuron può essere associato a curarizzazione residua. Per evitare le complicanze correlate alla curarizzazione residua, si raccomanda di estubare solo dopo che il paziente si è ripreso sufficientemente dal blocco neuromuscolare. Vanno inoltre considerati altri fattori che potrebbero causare la curarizzazione residua dopo l'estubazione nella fase post-operatoria (quali interazioni farmacologiche e condizioni del paziente).

Se non previsto dalla prassi clinica standard, si deve considerare l'uso di sugammadex o di altro agente inattivante, soprattutto nei casi in cui è più probabile che si manifesti una curarizzazione residua.

Dopo la somministrazione di miorilassanti possono verificarsi reazioni anafilattiche.

Si dovrebbero sempre prendere delle precauzioni per il trattamento di tali reazioni. Soprattutto in casi di precedenti reazioni anafilattiche nei confronti dei miorilassanti, occorre fare particolare attenzione poiché sono state descritte reazioni allergiche crociate fra miorilassanti

Dato che Norcuron non ha effetti cardiovascolari entro il range della dose clinica, esso non attenua la bradicardia che si può presentare in seguito all'uso di alcuni tipi di anestetici ed oppiacei o in seguito a riflessi vagali durante le manovre chirurgiche. Quindi, una rivalutazione dell'uso e/o del dosaggio di farmaci vagolitici, quali l'atropina per la premedicazione o l'induzione dell'anestesia, può essere di utilità per gli interventi chirurgici durante i quali possono presentarsi più facilmente reazioni vagali (per es. interventi chirurgici durante i quali vengono usati anestetici con noti effetti di stimolazione vagale, chirurgia oftalmica, chirurgia addominale o ano-rettale, ecc.).

Allo stato attuale, non vi sono dati sufficienti per consigliare l'utilizzo di Norcuron nelle Unità di Terapia Intensiva (UTI). In genere, dopo una somministrazione prolungata di miorilassanti in Unità di Terapia Intensiva, si verifica paralisi prolungata e/o debolezza muscolo-scheletrica. Per evitare un prolungamento del blocco neuromuscolare e/o un sovradosaggio, si raccomanda vivamente di monitorare la trasmissione muscolare per tutto il tempo di utilizzo di miorilassanti. I pazienti devono inoltre ricevere adeguata analgesia e sedazione. Inoltre, i miorilassanti devono essere somministrati in dosi attentamente adattate al paziente da, o sotto la supervisione di, medici anestesisti esperti che conoscano l'azione di questi farmaci e adottando adeguate tecniche di monitoraggio neuromuscolare.

Dopo prolungata somministrazione in Terapia Intensiva di miorilassanti non depolarizzanti in combinazione con corticosteroidi, sono stati spesso riferiti casi di miopatia. Pertanto, nei pazienti trattati in concomitanza con miorilassanti e corticosteroidi è necessario limitare il più possibile il periodo di utilizzo del miorilassante.

*I seguenti stati patologici possono influenzare la farmacocinetica e/o la farmacodinamica di Norcuron:*

#### Alterazioni epatiche e/o del tratto biliare e insufficienza renale

Poiché il vecuronio è escreto per via biliare e urinaria, Norcuron deve essere somministrato con cautela a pazienti con alterazioni epatiche e/o biliari clinicamente significative e/o insufficienza renale. In questi gruppi di pazienti è stato osservato un prolungamento della durata di azione, soprattutto quando dosi elevate di vecuronio (0,15-0,2 mg/Kg di peso corporeo) sono state somministrate a pazienti con patologie epatiche. Al dosaggio di 0,2 mg/kg di peso corporeo è stato inoltre osservato un prolungamento del tempo di recupero. Vedere anche la sezione 5.2.

#### Prolungato tempo di circolo

Patologie associate ad un prolungato tempo di circolo, quali malattie cardiovascolari, età avanzata, stati edematosi che determinano un aumentato volume di distribuzione, possono contribuire ad un aumento del tempo di inizio d'azione del blocco neuromuscolare. Anche la durata di azione può risultare prolungata a causa di una ridotta clearance plasmatica.

#### Malattie neuromuscolari

Come per altri miorilassanti, Norcuron deve essere usato con molta cautela in pazienti con malattie neuromuscolari o dopo poliomielite, poiché in questi pazienti la risposta ai miorilassanti può essere considerevolmente alterata. L'intensità e la direzione di queste alterazioni può variare ampiamente. Nei pazienti con miastenia grave o sindrome miastenica (Eaton-Lambert), la somministrazione di piccole dosi di Norcuron può indurre un effetto profondo e Norcuron dovrebbe essere dosato secondo la risposta.

#### Ipotermia

In procedure chirurgiche effettuate in ipotermia, il blocco neuromuscolare indotto da Norcuron è potenziato e prolungato.

#### Obesità

Come altri miorilassanti, nei pazienti obesi la durata di azione e il tempo di recupero spontaneo di Norcuron possono essere prolungati se le dosi somministrate sono calcolate in base al peso corporeo effettivo.

#### Ustioni

I pazienti con ustioni sviluppano una resistenza agli agenti non depolarizzanti. In questi casi si raccomanda di adattare la dose alla risposta.

#### Condizioni che possono aumentare gli effetti di Norcuron

Ipotassiemia (per es. dopo gravi forme di vomito, diarrea e terapia con diuretici), ipermagnesemia, ipocalcemia (dopo trasfusioni massive), ipoproteinemia, disidratazione, acidosi, ipercapnia, cachessia. Perciò si devono correggere, quando possibile, gravi alterazioni elettrolitiche, alterazioni del pH ematico o disidratazione.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

I seguenti farmaci possono influenzare l'ampiezza e/o la durata d'azione dei miorellassanti non-depolarizzanti:

### **Effetto di altri farmaci su Norcuron**

#### Effetto aumentato

- Gli anestetici alogenati volatili potenziano l'effetto miorellassante di Norcuron. Tale effetto diventa evidente solamente con la somministrazione delle dosi di mantenimento (vedere anche la sezione 4.2). In questi casi può risultare inibita anche la reversibilità del blocco mediante inibitori delle colinesterasi.

- Dopo intubazione con succinilcolina (vedere sezione 4.2).

- L'impiego prolungato e concomitante di corticosteroidi e Norcuron in Terapia Intensiva può determinare prolungamento del miorellassamento o miopatia (vedere anche sezioni 4.4 e 4.8).

Altri farmaci:

- Antibiotici: Antibiotici aminoglicosidici, lincosamidici e polipeptidici, antibiotici acilo-aminopenicillinici.
- Diuretici, chinidina, sali di magnesio, calcio-antagonisti, sali di litio, cimetidina, lidocaina e somministrazione acuta di fenitoina o agenti  $\beta$ -bloccanti.

Una ricurarizzazione è stata riferita dopo la somministrazione post-operatoria dei seguenti agenti: antibiotici aminoglicosidici, lincosamidici e polipeptidici, antibiotici acilo-aminopenicillinici, chinidina e sali di magnesio (vedere sezione 4.4).

#### Effetto diminuito

Precedente somministrazione cronica di fenitoina o carbamazepina

#### Effetto variabile

La somministrazione di altri miorellassanti non depolarizzanti in combinazione con Norcuron può produrre un'attenuazione o un potenziamento del blocco neuromuscolare, a seconda dell'ordine di somministrazione e dell'agente miorellassante impiegato.

La somministrazione di succinilcolina dopo Norcuron può produrre un potenziamento o un'attenuazione dell'effetto del blocco neuromuscolare determinato da Norcuron.

### **Effetto di Norcuron su altri farmaci**

#### Effetto di Norcuron sulla lidocaina

Se somministrato in combinazione con la lidocaina, Norcuron può abbreviare il tempo di inizio d'azione della lidocaina.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Fertilità:

Gli studi sugli animali non indicano un effetto sulla fertilità.

#### Gravidanza

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di Norcuron in gravidanza, nell'animale o nell'uomo, per valutare potenziali danni al feto. Norcuron dovrebbe essere somministrato alle donne in gravidanza solo quando il medico decide che i benefici superano i rischi.

#### Parto cesareo

Studi condotti con Norcuron, somministrato in dosi fino a 0,1 mg/Kg, ne hanno dimostrato la sicurezza d'uso nel parto cesareo. La dose in caso di parto cesareo non deve superare 0,1 mg/Kg. In diversi studi clinici Norcuron non ha influenzato il punteggio di Apgar, il tono muscolare del neonato né l'adattamento

cardiorespiratorio. Da campioni di sangue del cordone ombelicale si è evidenziato un piccolissimo passaggio placentare di Norcuron che non dà luogo ad alcun effetto clinico collaterale del neonato.

Nota:

La reversibilità del blocco neuromuscolare indotto da Norcuron può essere inibita o non soddisfacente nelle pazienti trattate con solfato di magnesio per tossiemia gravidica, poiché i sali di magnesio potenziano il blocco neuromuscolare.

Pertanto, nelle pazienti trattate con solfato di magnesio, le dosi di Norcuron devono essere ridotte e titolate attentamente in base alla risposta.

#### Allattamento

Non sono disponibili dati clinici relativi all'uso di Norcuron durante l'allattamento. Norcuron dovrebbe essere somministrato alle donne in allattamento solo quando i benefici attesi superano i possibili rischi secondo il giudizio del medico.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Poiché Norcuron è impiegato come coadiuvante dell'anestesia generale, nei pazienti ambulatoriali vanno adottate le normali misure precauzionali previste dopo l'anestesia generale.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse (*Adverse Drug Reactions*, ADR) sono rare (< 1/1.000). Le ADR più frequenti includono variazioni dei segni vitali e blocco neuromuscolare prolungato. Le ADR più frequentemente segnalate durante la sorveglianza post-marketing sono "reazioni anafilattiche e anafilattoidi" e sintomi a esse associati (frequenza di segnalazioni < 1/100.000). Vedere anche le spiegazioni a piè di tabella.

Classificazione MedDRA (System Organ Class – SOC)	Termine prescelto <sup>1</sup>	
	Non comune/raro (< 1/100, > 1/10.000)	Molto raro (< 1/10.000)
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità Reazione anafilattica Reazione anafilattoide Shock anafilattico Shock anafilattoide
Patologie del sistema nervoso		Paralisi flaccida
Patologie cardiache	Tachicardia	
Patologie vascolari	Ipotensione	Collasso e shock circolatorio Vampate
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Broncospasmo
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Edema angioneurotico Orticaria Rash Rash eritematoso
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Debolezza muscolare <sup>2</sup> Miopatia da steroidi <sup>2</sup>

Classificazione MedDRA (System Organ Class – SOC)	Termine prescelto <sup>1</sup>	
	Non comune/raro ( $< 1/100, > 1/10.000$ )	Molto raro ( $< 1/10.000$ )
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Farmaco inefficace Ridotto effetto del farmaco/ridotta risposta terapeutica  Aumentato effetto del farmaco/aumentata risposta terapeutica	Edema facciale Dolore al sito di iniezione  Reazione al sito di iniezione
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Blocco neuromuscolare prolungato Ritardato recupero dall'anestesia	Complicazioni dell'anestesia a carico delle vie aeree

Versione MedDRA 8.0

*Le frequenze sono stime derivate dalle segnalazioni di sorveglianza post-marketing e dai dati dalla letteratura generale.*

<sup>2</sup> *Dopo uso prolungato in terapia intensiva.*

#### Blocco neuromuscolare prolungato

La reazione avversa più frequente ai preparati miorellassanti non depolarizzanti consiste in un prolungamento dell'azione farmacologica oltre il tempo necessario. Tale azione può andare dalla debolezza muscolo-scheletrica alla paralisi muscolo-scheletrica profonda e prolungata, che determina insufficienza respiratoria o apnea. Sono stati riferiti alcuni casi di miopatia dopo la somministrazione in Terapia Intensiva di Norcuron in combinazione con corticosteroidi (vedere sezione 4.4).

#### Reazioni anafilattiche

Benchè molto raramente, sono state riferite reazioni anafilattiche gravi ai miorellassanti, incluso Norcuron. Le reazioni anafilattiche/anafilattoidi generalmente comprendono diversi segni o sintomi, quali broncospasmo, modificazioni cardiovascolari (ipotensione, tachicardia, collasso-shock circolatorio), e modificazioni cutanee (angioedema, orticaria). Queste reazioni in alcuni casi hanno avuto esito letale. Vista la potenziale gravità di queste reazioni, si deve sempre prendere in considerazione la possibilità che tali reazioni si verifichino e prendere le precauzioni necessarie.

Particolarmente, in casi di precedenti reazioni anafilattiche verso i miorellassanti, occorre fare particolare attenzione poiché sono state descritte reazioni allergiche crociate tra i miorellassanti.

#### Liberazione di istamina e reazioni istaminoidi

Poiché i miorellassanti possono indurre la liberazione di istamina sia a livello locale al sito di iniezione, sia a livello sistemico, quando si somministrano questi farmaci, si deve tenere in considerazione la possibilità che si manifestino prurito e reazioni eritematose nel sito dell'iniezione e/o reazioni istaminoidi (anafilattoidi) generalizzate (vedere anche sopra il paragrafo "Reazioni anafilattiche").

Studi sperimentali dopo somministrazione intradermica di Norcuron hanno dimostrato che questo farmaco ha solo una debole capacità di indurre la liberazione localizzata di istamina. Studi controllati condotti sull'uomo non sono riusciti a dimostrare alcun significativo aumento dei livelli plasmatici di istamina dopo somministrazione endovenosa di Norcuron. Ad oggi, dopo un utilizzo di Norcuron su larga scala, sono stati riferiti raramente casi di questo tipo.

## 4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio e di prolungato blocco neuromuscolare, il paziente deve continuare a ricevere ventilazione meccanica e sedazione. In questa situazione ci sono due opzioni per l'inversione del blocco neuromuscolare: 1) si può utilizzare sugammadex per l'inversione di un blocco intenso e profondo. La dose di sugammadex da somministrare dipende dal livello di blocco neuromuscolare. L'utilizzo di sugammadex per l'inversione di un blocco indotto da vecuronio è raccomandato soltanto nella popolazione adulta. 2) Un inibitore dell'acetilcolinesterasi (ad es. neostigmina, edrofonio, piridostigmina) può essere utilizzato ai primi segni di recupero spontaneo in dosi adeguate. Quando la somministrazione di sostanze che inibiscono la acetilcolinesterasi non riesce ad antagonizzare gli effetti neuromuscolari di Norcuron, si deve continuare la ventilazione fino a che si ripristini la respirazione spontanea. La somministrazione ripetuta di inibitori della acetilcolinesterasi può essere pericolosa.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Miorilassanti ad azione periferica. Composti ammoniaci quaternari. Codice ATC: M03AC03

Norcuron (bromuro di vecuronio) è un miorilassante non depolarizzante, definito chimicamente come aminosteroido 1-(3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diacetossi-2 $\beta$  piperidino-5 $\alpha$ -androstano-16 $\beta$ -il)-1-metilpiperidinio bromuro.

Norcuron blocca il processo di trasmissione fra il nervo motore terminale e il muscolo striato attraverso un legame competitivo fra l'acetilcolina e i recettori nicotinici situati sulla placca motrice del muscolo striato.

Diversamente dai miorilassanti depolarizzanti, come la succinilcolina, Norcuron non provoca fascicolazioni muscolari.

Alle dosi normalmente utilizzate nella pratica clinica, Norcuron non esercita alcuna attività vagolitica né di blocco gangliare.

#### Intubazione endotracheale

Entro 90-120 secondi dalla somministrazione endovenosa di 0,08-0,10 mg di bromuro di vecuronio/Kg di peso corporeo, si ottengono condizioni per l'intubazione endotracheale da buone ad eccellenti, ed entro 3-4 minuti dalla somministrazione di queste dosi si verifica una paralisi completa ed adeguata per ogni tipo di intervento chirurgico.

La durata di azione al 25% di recupero del valore di controllo (durata clinica) con queste dosi, varia da 24 a 60 minuti.

Il tempo di recupero al 95% del valore di controllo, dopo somministrazione delle stesse dosi, è di circa 60-80 minuti. Con dosi maggiori di Norcuron, il tempo di inizio dell'azione fino ad ottenere il blocco neuromuscolare massimo è abbreviato, mentre la durata di azione è prolungata.

#### Infusione endovenosa continua

Nel caso in cui Norcuron venga somministrato in infusione continua, può essere mantenuto un blocco neuromuscolare "costante" del 90% a un grado costante di somministrazione del farmaco e senza un prolungamento clinicamente significativo del tempo di recupero, dal blocco neuromuscolare al termine dell'infusione.

Norcuron non dà accumulo se le dosi di mantenimento vengono somministrate al 25% di recupero del valore di controllo. Perciò possono essere somministrate in successione diverse dosi di mantenimento.

Le caratteristiche summenzionate fanno sì che Norcuron possa essere utilizzato in interventi chirurgici sia brevi che lunghi.

#### Reversibilità del blocco neuromuscolare

L'azione del vecuronio può essere antagonizzata sia con la somministrazione di sugammadex che di inibitori dell'acetilcolinesterasi, quali neostigmina, piridostigmina o edrofonio. Sugammadex può essere somministrato ad un valore di 1-2 conta post tetanica fino alla ricomparsa di T<sub>2</sub>. Gli inibitori dell'acetilcolinesterasi possono essere somministrati alla ricomparsa della T<sub>2</sub> o ai primi segni di recupero clinico.

## Popolazione pediatrica

### **Neonati e infanti**

Nel neonato e nell'infante la dose ED<sub>95</sub> di bromuro di vecuronio, in anestesia con una miscela di ossido nitrico e ossigeno, è circa la stessa (circa 47 µg/Kg di peso corporeo) che nell'adulto. Il tempo di inizio d'azione di Norcuron nel neonato e nell'infante è considerevolmente più breve in confronto a quello del bambino e dell'adulto; ciò è dovuto probabilmente al minor tempo di circolo e alla relativa maggiore gittata cardiaca.

Inoltre, in questi pazienti, una maggiore sensibilità della giunzione neuromuscolare all'azione dei miorilassanti può essere responsabile di un più rapido inizio di azione.

La durata di azione e il tempo di recupero con Norcuron sono maggiori nel neonato e nell'infante che nell'adulto. Le dosi di mantenimento di Norcuron perciò devono essere somministrate meno frequentemente.

### **Bambini**

Nel bambino la dose ED<sub>95</sub> di bromuro di vecuronio, in anestesia con una miscela di ossido nitrico e ossigeno, è risultata maggiore (0,081 vs. 0,043 mg/Kg di peso corporeo, rispettivamente) rispetto a quella dell'adulto. Rispetto all'adulto, nel bambino la durata di azione e il tempo di recupero con Norcuron sono generalmente inferiori di circa il 30% e il 20-30% rispettivamente.

Come nell'adulto, nei pazienti pediatrici non sono stati evidenziati effetti cumulativi in seguito a ripetute dosi di mantenimento di circa 1/4 della dose iniziale, somministrate al 25% del recupero dal valore di controllo della risposta neuromuscolare.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dopo somministrazione endovenosa di una dose di vecuronio di 0,1-0,15 mg/Kg, l'emivita di distribuzione del vecuronio è di circa 1,2-1,4 minuti.

Il vecuronio si distribuisce principalmente nel compartimento dei liquidi extracellulari. Il volume di distribuzione allo stadio stazionario è di 0,19-0,51 l/Kg nell'adulto.

La clearance plasmatica del vecuronio è di 3,0-6,4 ml/Kg/min e l'emivita di eliminazione plasmatica è di 36-117 minuti.

Il grado di metabolismo del vecuronio è relativamente basso.

Nell'uomo si forma nel fegato il derivato 3-idrossi, dotato di un'azione di blocco neuromuscolare di circa il 50% inferiore a quella del vecuronio.

Nei pazienti non affetti da insufficienza renale o epatica, la concentrazione plasmatica di questo derivato è al di sotto dei limiti di rivelabilità e non contribuisce al blocco neuromuscolare che si presenta dopo somministrazione di Norcuron.

L'escrezione biliare è la principale via di eliminazione. Si calcola che, entro 24 ore dalla somministrazione endovenosa di Norcuron, una percentuale della dose dal 40 al 60% viene escreta nella bile sotto forma di composti monoquaternari. Circa il 95% di questi composti monoquaternari è vecuronio non modificato e meno del 5% è costituito da 3-idrossi vecuronio.

Un prolungamento della durata d'azione è stato osservato in pazienti con patologie epatiche e/o del tratto biliare, probabilmente come conseguenza di una ridotta clearance, che determina una maggiore emivita di eliminazione.

L'eliminazione renale è relativamente bassa. La quantità di composti monoquaternari escreti nelle urine, raccolte con catetere intravesicale per 24 ore dopo la somministrazione di Norcuron, è pari al 20-30% della dose somministrata.

Nei pazienti con insufficienza renale, la durata di azione può essere prolungata. Ciò è probabilmente dovuto a una maggior sensibilità al vecuronio, ma potrebbe anche essere il risultato di una ridotta clearance plasmatica.

## Popolazione pediatrica

I dati relativi alla farmacocinetica del vecuronio nella popolazione pediatrica sono limitati.

Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica del vecuronio è simile tra neonati, infanti e bambini (2,8-9,0 ml/kg/min) e non diversa dalla clearance negli adulti. Il volume di distribuzione allo

stadio stazionario (Vdss), negli infanti è simile a quello dei pazienti adulti (0,29-0,43 l/kg), mentre è lievemente inferiore nei bambini (0,13 – 0,32 l/kg).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Il bromuro di vecuronio non ha mostrato alcun potenziale genotossico, embriotossico, o teratogeno. Studi di tossicità con dosi singole e ripetute, condotti nel ratto, nel cane e nel gatto, non hanno fatto emergere alcun pericolo particolare per l'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido citrico monoidrato; fosfato disodico di-idrato; mannitolo (E421); idrossido di sodio (per correggere il pH); acido fosforico (per correggere il pH).  
Non sono stati aggiunti conservanti.

### **6.2 Incompatibilità**

Come per molti altri farmaci, è stata documentata l'incompatibilità di Norcuron in aggiunta a tiopentale.

Si raccomanda di non mescolare, nella medesima siringa o sacca, Norcuron con altre soluzioni, eccetto che per i liquidi da infusione con i quali Norcuron è risultato compatibile (vedere sezione 6.6).

Nel caso in cui Norcuron venga somministrato nella stessa linea di infusione di altri farmaci è importante che la linea di infusione venga adeguatamente lavata (per esempio con NaCl 0.9%) fra la somministrazione di Norcuron e quella di farmaci la cui incompatibilità con Norcuron è stata già dimostrata o la cui compatibilità con Norcuron non sia ancora stata stabilita.

### **6.3 Periodo di validità**

Norcuron può essere usato fino alla data di scadenza riportata sulla confezione, purché conservato secondo le condizioni descritte.

Il prodotto ha il seguente periodo di validità:

2 anni.

Una volta ricostituita, come indicato nella sezione 6.6 "Ricostituzione" o diluita come indicato nella sezione 6.6 "Compatibilità", la soluzione è stabile per 24 ore e senza nessuna speciale precauzione per la conservazione.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore a 25°C. Conservare il medicinale nel contenitore originale per tenerlo al riparo dalla luce. Una volta ricostituita o diluita, la soluzione è stabile per 24 ore e senza nessuna speciale precauzione per la conservazione.

Al fine di evitare contaminazioni microbiche la soluzione residua non utilizzata deve essere eliminata.

Non utilizzare Norcuron se la soluzione ricostituita presenta particelle o appare torbida.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezione da 10 flaconcini, contenenti ciascuno 10 mg di bromuro di vecuronio.

I flaconcini sono realizzati in vetro di tipo I.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

### **Ricostituzione**

L'aggiunta di 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili consente di ottenere una soluzione isotonica a pH 4, contenente 2 mg di bromuro di vecuronio per ml (2 mg/ml)

In alternativa, per ottenere una soluzione con una concentrazione inferiore, è possibile ricostituire Norcuron 10 mg con un volume fino a 10 ml dei seguenti liquidi da infusione:

- Soluzione glucosata al 5%
- Soluzione di cloruro di sodio allo 0.9%
- Soluzione di Ringer lattato
- Soluzione di Ringer lattato e glucosio al 5%
- glucosio al 5% e soluzione di cloruro di sodio allo 0.9%

### **Compatibilità**

Quando Norcuron viene ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili, la soluzione risultante può essere mescolata con i seguenti liquidi per infusione, confezionati in PVC o vetro, fino ad una diluizione di 40 mg/litro:

- Soluzione di cloruro di sodio allo 0.9%
- Soluzione glucosata al 5%
- Soluzione di Ringer
- Soluzione di Ringer glucosata

La soluzione di Norcuron così ricostituita può anche essere iniettata nella linea di infusione corrente dei seguenti liquidi:

- Soluzione di Ringer lattato
- Soluzione di Ringer lattato e glucosio al 5%
- Glucosio al 5% e soluzione di cloruro di sodio allo 0.9%
- Emagel
- Destrano-40 al 5% in soluzione di cloruro di sodio allo 0.9%

Non sono stati eseguiti studi di compatibilità con altri liquidi per infusione.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

N.V. ORGANON, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss (Olanda)

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Norcuron 10 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso

10 flaconcini di polvere da 5 ml

A.I.C. N° 026566048.

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Decreto NCR n. 220 del 17.05.1999

Data di Rinnovo: 01.06.2005

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Dicembre 2012