



**Vecuronium Hikma 4 mg**  
**48858.00.00**

März 2008

**Gebrauchsinformation**

Seite 1

**Gebrauchsinformation**

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

*Vecuronium Hikma 4 mg*, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Wirkstoff: Vecuroniumbromid

**2. Zusammensetzung**

Arzneilich wirksamer Bestandteil:

1 Ampulle enthält 4 mg Vecuroniumbromid.

Sonstige Bestandteile:

Zitronensäure-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O, Mannitol (Ph.Eur), Natriumhydroxid und/oder Phosphorsäure 23%, Stickstoff als Schutzgas.

**3. Darreichungsform und Inhalt**

Packung zu 10 Ampullen mit je 4 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Bündelpackung mit 50 (5x10) Ampullen mit je 4 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

**4. Stoff- oder Indikationsgruppe oder Wirkungsweise**

Peripher aktives Muskelrelaxans (ATC Code: M03AC03)

**5. Name oder Firma und Anschrift des Pharmazeutischen Unternehmers/Herstellers**

Pharmazeutischer Unternehmer:  
Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó, 8, 8A e 8B - Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugal

Mitvertrieb:  
Hikma Pharma GmbH  
Am Woog 11  
55268 Nieder- Olm  
Tel.: + 49 (0) 6136 952800

Hersteller:  
Hikma Italia S.p.A.  
Viale Certosa 10  
27100 Pavia



Italien

## **6. Anwendungsgebiete**

*Vecuronium Hikma 4 mg* ist als Hilfsmittel für die Allgemeinanästhesie zur Erleichterung der endotrachealen Intubation angezeigt und um die Skelettmuskulatlähmung für die Dauer eines chirurgischen Eingriffs zu erhalten.

## **7. Gegenanzeigen**

Bei einer Überempfindlichkeit gegenüber Vecuronium, dem Bromidion oder einen der sonstigen Bestandteile.

### *Anwendung während der Schwangerschaft und in der Stillzeit*

Zur Zeit liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Vecuroniumbromid während der Schwangerschaft bei Tieren und beim Menschen vor, so dass das potentielle Risiko für den Fötus nicht beurteilt werden kann. Vecuroniumbromid soll schwangeren Frauen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden.

Es ist nicht bekannt, ob Vecuroniumbromid in die Muttermilch übergeht.

### *Sectio Caesarea*

Untersuchungen mit Vecuroniumbromid in Dosen von bis zu 0,1 mg/kg zeigten dessen Unbedenklichkeit bei der Anwendung während des Kaiserschnitts. Vecuroniumbromid hat keinen Einfluss auf den Apgar-Wert, den fetalen Muskeltonus oder die kardiorespiratorische Anpassung des Neugeborenen. Nabelschnurblutproben haben gezeigt, dass nur ein sehr begrenzter prazentärer Übertritt von Vecuroniumbromid erfolgt und dieses beim Neugeborenen nicht zu klinisch unerwünschten Nebenwirkungen führt.

Antagoisierung einer vecuroniumbromidinduzierten neuromuskulären Blockade bei Patientinnen, die Magnesiumsulfat zur Therapie einer Schwangerschaftstoxikose erhalten, kann ungenügend sein, da Magnesiumsalze die neuromuskuläre Blockade verstärken. Daher sollte die Dosierung von Vecuroniumbromid bei Patientinnen, die Magnesiumsulfat erhalten, reduziert und unter sorgfältiger Kontrolle der Kontraktionsantwort titriert werden.

## **8. Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise**

*Vecuronium Hikma 4 mg* darf nur von Ärzten angewendet werden, die die Methoden und Techniken der Intubation, künstlichen Beatmung und Wiederbelebung beherrschen und die mit den Wirkungen von Vecuroniumbromid vertraut sind.

Weitere Voraussetzungen für die Anwendung von *Vecuronium Hikma 4 mg* ist die Möglichkeit zur künstlichen Beatmung.

*Vecuronium Hikma 4 mg* lähmt die Atem- und Skelettmuskulatur, ohne das Bewusstsein zu beeinträchtigen. Deshalb darf *Vecuronium Hikma 4 mg* erst nach Gabe hypnotisch wirkender



**Gebrauchsinformation**

Seite 3

Pharmaka angewendet werden.

Bei allergischer Überempfindlichkeit gegen andere Muskelrelaxantien darf *Vecuronium Hikma 4 mg* nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Über anaphylaktische Reaktionen nach Verabreichung von neuromuskulären Blockern im Allgemeinen wird berichtet (siehe auch „13. Nebenwirkungen“). Obwohl diese Reaktionen bei Vecuroniumbromid sehr selten beobachtet wurden, sollten immer entsprechende Vorsorgemaßnahmen getroffen werden.

Bradykardien nach Gabe anderer bei der Anästhesie verwendeter Arzneimittel oder nach Vagusreizung während der Operation werden durch Vecuroniumbromid nicht beeinflusst.

Zurzeit liegen nur unzureichende Daten vor, um Empfehlungen für die Anwendung von Vecuroniumbromid auf der Intensivstation machen zu können. Über einen verlängerten muskulären Block nach längerem Gebrauch von Vecuroniumbromid bei schwerkranken Patienten in der Intensivmedizin wurde berichtet. Es ist wichtig, dass Patienten mit kontinuierlichem Block adäquate Analgesie und Sedation erhalten, und dass die neuromuskuläre Transmission fortlaufend überwacht wird.

Wenn Succinylcholin zur Intubation verwendet wird, sollte Vecuroniumbromid erst nach Abklingen der durch Succinylcholin ausgelösten neuromuskulären Blockade beim Patienten verabreicht werden.

Schwere Elektrolytstörungen und Störungen des Säure-Basen-Haushaltes sollten, wenn möglich, vor Anwendung von *Vecuronium Hikma 4 mg* ausgeglichen werden. Hypokaliämie, Hypermagnesiämie oder (respiratorische) Azidose können zu einer Verstärkung der neuromuskulären Blockade führen.

Folgende Krankheitszustände können die Pharmakokinetik und/oder die Pharmakodynamik von Vecuroniumbromid beeinflussen:

*Erkrankungen der Leber und/oder der Gallenwege*

Obwohl Vecuroniumbromid hauptsächlich über die Galle ausgeschieden wird, werden bei Patienten mit Erkrankungen der Leber und/oder der Gallenwege im Allgemeinen lediglich geringe, dosisabhängige Veränderungen des Verlaufs der durch Vecuroniumbromid-induzierten neuromuskulären Blockade beobachtet. Mit Vecuroniumbromid-Dosen von 0,1 mg/kg ist im Vergleich zu Patienten ohne Störungen der Leber- bzw. Gallenfunktion der Zeitraum bis zum Wirkungseintritt leicht, aber statistisch nicht signifikant, verlängert und die Wirkdauer herabgesetzt. Bei Dosen von 0,15 mg/kg und 0,2 mg/kg trat die Verlängerung des Zeitraums bis zum Wirkungseintritt weniger stark ausgeprägt (0,15 mg/kg) und bei 0,2 mg/kg gar nicht auf. Bezüglich der Wirkdauer konnten in der 0,15 mg/kg-Gruppe keine Abweichungen festgestellt werden, wohingegen in der 0,2 mg/kg-Gruppe eine signifikante Verlängerung der Wirkdauer sowie der Erholungsphase beobachtet wurde.

*Niereninsuffizienz*

Nach Verabreichung von Vecuroniumbromid bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurde nur über geringfügige Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter berichtet. Wie bei anderen nicht- depolarisierenden Muskelrelaxantien kann auch eine gewisse Resistenz gegenüber der Wirkung von Vecuroniumbromid bei Patienten mit



**Gebrauchsinformation**

Seite 4

Niereninsuffizienz auftreten. Der Wirkungseintritt und die Erholungsphase können leicht, jedoch klinisch nicht signifikant, verzögert sein, wenn Vecuroniumbromid Patienten mit Niereninsuffizienz verabreicht wird.

*Verlängerte Kreislaufzeit*

Erkrankungen, die mit einer verlängerten Kreislaufzeit einhergehen (z.B. Herzinsuffizienz, hohes Alter, Ödemzustände), können zu einem verzögerten Wirkungseintritt führen. Bedingt durch die herabgesetzte Plasmaclearance kann auch die Wirkungsdauer verlängert sein.

*Neuromuskuläre Erkrankungen*

*Vecuronium Hikma 4 mg* sollte bei allen Erkrankungen des neuromuskulären Systems mit größter Vorsicht eingesetzt werden, da bei diesen Patienten die Reaktionen auf neuromuskulär blockierende Substanzen erheblich verändert sein kann. Ausmass und Richtung dieser Veränderung können stark variieren. Bei Patienten mit Myasthenia gravis oder Lambert-Eaton-Syndrom (auch wenn diese klinisch noch nicht manifest sind) können bereits geringe Dosen von Vecuroniumbromid eine vollständige Lähmung der Skelettmuskulatur bewirken.

*Hypothermie*

Bei Operationen unter Hypothermie ist die neuromuskuläre Blockade durch Vecuroniumbromid verlängert.

*Weitere Zustände, die die Wirkungen von Vecuroniumbromid steigern können*

Zustände, die zu einer Steigerung der pharmakodynamischen Wirkung von Vecuroniumbromid führen können, sind u.a. Hypokaliämie (z.B. nach schwerem Erbrechen, Durchfall und diuretischer Therapie), Hypermagnesiämie, Hypokalzämie (nach Massivtransfusionen), Hypoproteinämie, Dehydratation, Azidose, Hyperkapnie, Kachexie. Deshalb sollten schwere Elektrolytenstörungen, ein veränderter pH-Wert des Blutes oder Dehydratation nach Möglichkeit korrigiert werden.

Wie Pancuroniumbromid, d-Tubocurarine oder andere nicht-depolarisierende neuromuskuläre Blocker, kann Vecuroniumbromid zu einer Verkürzung der partiellen Thromboplastin-bzw. der Prothrombinzeit führen.

*Pädiatrie*

Bei Neugeborenen und Säuglingen entspricht die ED<sub>90</sub>-Dosis von Vecuroniumbromid unter Halothananästhesie in etwa den Dosen bei Erwachsenen (ca. 0,028 mg/kg).

Der Wirkungseintritt von Vecuroniumbromid ist bei Neugeborenen und Säuglingen, vermutlich aufgrund der kürzeren Kreislaufzeit und dem höheren Herzminutenvolumen, beträchtlich schneller als bei Kindern und Erwachsenen. Eine höhere Sensibilität der motorischen Endplatte gegenüber neuromuskulären Blockern könnte bei diesen Patienten für den früheren Wirkungseintritt verantwortlich sein. Bei Vecuroniumbromid sind die Wirkdauer und die Erholungsphase bei Neugeborenen und Säuglingen länger als bei Erwachsenen und Kindern. Niedrigere Erhaltungsdosen von Vecuroniumbromid sollten deshalb weniger häufig verabreicht werden.

Die ED<sub>90</sub>-Dosis von Vecuroniumbromid bei Kindern unter Halothananästhesie wurde für etwas höher (ca. 0,032 mg/kg) als bei Erwachsenen befunden, dieser Wert ist jedoch statistisch gesehen nicht signifikant. Bei Vecuroniumbromid sind die Wirkdauer und die



Erholungszeit bei Kindern im Allgemeinen um 30% bzw. 20-30% kürzer als bei Erwachsenen.

Ähnlich wie bei Erwachsenen ist bei pädiatrischen Patienten kein kumulativer Effekt beobachtet worden, sofern die Erhaltungsdosen ca. ein Viertel der Anfangsdosis betragen und die Verabreichung bei einer 25%igen Erholung der Kontraktionsantwort erfolgte. Die längere Erholungsphase von Vecuroniumbromid bei Neugeborenen und Säuglingen rechtfertigt jedoch keine routinemäßige Anwendung von Antidot. Bei Anwendung sind diese Antidote zur Antagonisierung der neuromuskulären Blockade bei Neugeborenen und Säuglingen genauso wirksam wie bei Kleinkindern und Erwachsenen.

*Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen*

Nach der Gabe von *Vecuronium Hikma 4 mg* im Rahmen einer Allgemeinanästhesie dürfen die Patienten 24 Stunden nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen und keine Maschinen bedienen.

## **9. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Von folgenden Arzneimitteln wurde ein Einfluss auf Wirkungsstärke und/oder Wirkungsdauer nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien nachgewiesen:

Steigerung der Wirkung von *Vecuronium Hikma 4 mg*

Halogenierte Inhalationsanästhetika verstärken die neuromuskuläre Blockade von *Vecuronium Hikma 4 mg*. Dieser Effekt macht sich nur bei Verwendung von Erhaltungsdosen bemerkbar (siehe auch Abschnitt 3). Auch die Aufhebung der neuromuskulären Blockade durch Acetylcholinesterase-Inhibitoren könnte unterdrückt werden.

Nach Intubation mit Suxamethonium (siehe Abschnitt 3).

Langzeitanwendung von *Vecuronium Hikma 4 mg* in Kombination mit Kortikosteroiden auf der Intensivstation kann zu einer verlängerten neuromuskulären Blockade oder Myopathie führen. Daher sollte *Vecuronium Hikma 4 mg* bei Patienten, die gleichzeitig Kortikosteroide erhalten, so kurz wie möglich verwendet werden.

weitere Arzneimittel:

Antibiotika: Aminoglykoside, Lincosamide und Polypeptid-Antibiotika, Acylamino-Penicilline. Diuretika, Chinidin, Magnesiumsalze, Kalziumkanalblocker, Lithiumsalze, Cimetidin, Lidocain und kurzfristige Verabreichung von Phenytoin oder Betablockern.

Nach postoperativer Verabreichung von Aminoglykosiden, Lincosamiden, Polypeptiden, Acylamino-Penicillinen, Chinidin und Magnesiumsalzen kann es zur Rekurarisierung kommen (siehe oben "Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung").

Abschwächung der Wirkung von *Vecuronium Hikma 4 mg*



Vorherige chronische Verabreichung von Phenytoin oder Carbamazepin.

Unterschiedliche Wirkung auf *Vecuronium Hikma 4 mg*

Die Kombination anderer nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien mit *Vecuronium Hikma 4 mg* kann zu einer Abschwächung oder Verstärkung der neuromuskulären Blockade führen, je nachdem in welcher Reihenfolge verabreicht und welches Muskelrelaxans verwendet wird.

Die Gabe von Suxamethonium nach Verabreichung von *Vecuronium Hikma 4 mg* kann die muskelrelaxierende Wirkung von *Vecuronium Hikma 4 mg* verstärken oder abschwächen.

Wirkung von *Vecuronium Hikma 4 mg* auf andere Arzneimittel

Bei gleichzeitiger Gabe von *Vecuronium Hikma 4 mg* und Lidocain kann die Wirkung von Lidocain schneller eintreten.

*Vecuronium Hikma 4 mg* kann in den Schlauch einer laufenden Infusion injiziert werden, die folgende Arzneimittel enthält: Fentanyl, Droperidol, Nicomorphinhydrochlorid und Pancuroniumbromid. Es sind keine Kompatibilitätsstudien mit anderen Arzneimitteln durchgeführt worden.

## **10. Dosierungsanleitung**

Grundsätzlich gilt, dass nur die kleinste Dosis verabreicht werden darf, mit der die gewünschte Muskelrelaxation erreicht werden kann. Es besteht eine große interindividuelle Schwankungsbreite hinsichtlich der neuromuskulären Empfindlichkeit gegenüber Vecuroniumbromid. Dieser Streuung ist durch Dosisfindung mittels Nervenstimulator angemessenen Rechnung zu tragen. Falls hierzu keine Möglichkeit besteht, sind die nachfolgenden Dosierungsempfehlungen als allgemeine Richtlinie für Erwachsene und Kinder zu verstehen:

Empfohlene Dosierungen für Vecuroniumbromid zur Erleichterung der endotrachealen Intubation betragen 0,08 bis 0,1 mg/kg Körpergewicht (KG).

Die Wirkdauer bis zur 25%igen Erholung der Kontraktionsantwort (klinische Dauer) unter dieser Dosis beträgt 20 bis 30 Minuten. Die Zeit bis zur 95%igen Erholung der Kontraktionsantwort nach Gabe dieser Dosis beträgt ca. 40 bis 50 Minuten.

Nach der Intubation mit Succinylcholin beträgt die empfohlene Dosierung bei chirurgischen Eingriffen 0,03 bis 0,05 mg/kg KG.

Die Erhaltungsdosis von Vecuroniumbromid beträgt 0,02 bis 0,03 mg/kg KG. Diese Erhaltungsdosen sollten verabreicht werden, wenn 25% der Kontraktionsantwort wiederhergestellt wurden.

Eine Dosisreduktion kann erforderlich sein bei:

- adipösen Patienten



- gleichzeitiger Anwendung von Inhalationsanästhetika
- operativen Eingriffen unter Hypothermie

Besteht die individuelle Notwendigkeit zur Verwendung höherer Dosen, so konnten nach Erstdosierungen zwischen 0,15 mg und bis zu 0,3 mg/kg KG während chirurgischer Eingriffe unter Halothananästhesie bzw. Neuroleptanästhesie keine unerwünschten kardiovaskulären Wirkungen beobachtet werden, solange auf eine ausreichende Beatmung geachtet wurde. Die Verabreichung solch hoher Vecuroniumbromid-Dosen führt pharmakodynamisch betrachtet zu einer Reduzierung des Zeitraumes bis zum Wirkungseintritt und einer Verlängerung der Wirkdauer.

Beim Kaiserschnitt sowie bei operativen Eingriffen am Neugeborenen sollte die Dosierung 0,1 mg/kg KG nicht übersteigen.

#### *Neugeborene und Kleinkinder bis zu einem Jahr*

Aufgrund möglicher Sensibilitätsunterschiede der neuromuskulären Kontaktstelle wird insbesondere bei Neugeborenen (bis zu 4 Wochen) und eventuell auch bei Kleinkindern (bis zu einem Alter von 4 Monaten), eine anfängliche Testdosis von 0,01-0,02 mg/kg KG empfohlen, gefolgt von weiteren ansteigenden Einzeldosen, bis eine 90% bis 95%ige Unterdrückung der Kontraktionsantwort erreicht ist.

Die Dosierungen für Kleinkinder im Alter von 5 Monaten bis zu einem Jahr entsprechen denjenigen von Erwachsenen. Aufgrund des beträchtlich schnelleren Wirkungseintritts von Vecuroniumbromid bei dieser Patientengruppe sind jedoch hohe Intubationsdosen zur frühzeitigen Entwicklung guter Intubationsbedingungen generell nicht erforderlich.

Da die Wirkdauer und die Erholungszeit von Vecuroniumbromid bei Neugeborenen und Kleinkindern länger sind als bei Kindern und Erwachsenen, können die Erhaltungsdosen niedriger sein und weniger häufig gegeben werden.

#### *Dauerinfusion*

Bevor *Vecuronium Hikma 4 mg* als Dauerinfusion verabreicht wird, wird eine initiale Bolusgabe von ED<sub>90</sub> bzw. zweimal ED<sub>90</sub> empfohlen. Bei beginnender Abnahme der neuromuskulären Blockade kann mit der Infusion begonnen werden, wobei die Infusionsgeschwindigkeit so gewählt sein soll, dass 10% der Kontraktionsantwort gewährleistet bleiben. Dies bedeutet für Erwachsene eine Infusionsgeschwindigkeit von 0,8 µg/kg bis 1,4 µg/kg pro Minute. Bezüglich der Verabreichung bei Neugeborenen und Kleinkindern wird auf den obigen Abschnitt verwiesen.

Die neuromuskuläre Blockade ist unbedingt wiederholt zu überwachen, da die erforderliche Infusionsgeschwindigkeit patientenabhängig variieren kann und außerdem noch von der ausgewählten Anästhesiemethode abhängt.

#### *Niereninsuffizienz*

Es liegen keine ausreichenden Daten für spezifische Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit Niereninsuffizienz vor (siehe auch „Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise“).

#### *Leberinsuffizienz*

Es liegen gegenwärtig keine ausreichenden Daten für spezifische Dosierungsempfehlungen





bei Patienten mit Leberinsuffizienz bzw. Gallenwegserkrankungen vor (s. auch „Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise“).

## **11. Art und Dauer der Anwendung**

*Vecuronium Hikma 4 mg* ist nur zur intravenösen Injektion bzw. zur intravenösen Infusion nach Verdünnen bestimmt.

Durch Zugabe von 1 ml Wasser zu Injektionszwecken erhält man eine Lösung mit einem pH-Wert von ca. 4, die 4 mg Vecuroniumbromid pro Milliliter (4 mg/ml) enthält.

Als Alternative können Durchstechflaschen zu 10 mg verwendet werden. Eine Lösung mit einer niedrigeren Konzentration und einem Volumen von bis zu 4 ml bzw. 10 ml kann mit Hilfe folgender Infusionslösungen hergestellt werden:

5%ige Glukoselösung,  
0,9%ige Natriumchloridlösung,  
Ringer-Laktatlösung,  
5%ige Glukose in Ringer-Laktatlösung,  
5%ige Glukose in 0,9%iger Natriumchloridlösung,  
Wasser zu Injektionszwecken.

Die Lösung von *Vecuronium Hikma 4 mg* mit Wasser zu Injektionszwecken kann mit den folgenden Flüssigkeiten in Behältern aus PVC bzw. aus Glas auf bis zu 40 mg/l verdünnt werden:

0,9%ige Natriumchlorid-Injektionslösung,  
5%ige Glukose-Injektionslösung,  
Ringer-Lösung,  
Ringer-Glukoselösung.

Die oben genannte rekonstituierte Lösung kann auch durch den Schlauch einer laufenden Infusion den nachfolgenden Flüssigkeiten beigegeben werden:

Ringer-Laktatlösung,  
5%ige Glukose in Ringer-Laktatlösung,  
5%ige Glukose in 0,9%iger Natriumchloridlösung,  
Haemaccel 35,  
5%iges Dextran 40 in 0,9%iger Natriumchloridlösung,  
Wasser zu Injektionszwecken.

## **12. Anwendungsfehler und Überdosierung**

Im Falle einer Überdosierung und verlängerter neuromuskulärer Blockade sollte der Patient weiterhin mechanisch beatmet werden und es sollte ein Cholinesterasehemmer (z.B. Neostigmin, Pyridostigmin, Edrophonium) in adäquaten Dosen als Antidot verabreicht werden. Falls die Verwendung eines Cholinesterasehemmers die neuromuskuläre Wirkung von *Vecuronium Hikma 4 mg* nicht aufhebt, muss die Beatmung solange fortgesetzt werden, bis die Spontanatmung wieder einsetzt. Wiederholte Dosen eines Cholinesterasehemmers





können gefährlich sein.

### **13. Nebenwirkungen**

Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Veränderungen der vitalen Zeichen und eine verlängerte neuromuskuläre Blockade. Am häufigsten nach der Markteinführung gemeldete Nebenwirkungen sind anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen und damit verbundene Symptome (Häufigkeit < 1/100.000).

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: > 10 %	Häufig: > 1 bis < 10 %
Gelegentlich: > 0,1 bis < 1 %	Selten: > 0,01 % bis 0,1 %
Sehr selten: < 0,01 %	

Systemorganklasse	Gelegentlich/ Selten <sup>1</sup>	Sehr selten <sup>1</sup>
Immunsystems		Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion, anaphylaktischer Schock, anaphylaktoider Schock
Nervensystems		schlaaffe Lähmung
Herz	Tachykardie	
Gefäße	Hypotonie	Kreislaufkollaps und Schock Hautrötung
Atemwege, Brustraums und Mediastinum		Bronchospasmus
Haut und des Unterhautzellgewebes		Angioneurotisches Ödem, Urtikaria, Ausschlag, erythematöser Ausschlag
Skelettmuskulatur, Bindegewebe und Knochen		Muskelschwäche <sup>2</sup>
Allgemein und Beschwerden am Verabreichungsort	Arzneimittel wirkungslos, Arzneimittelwirkung/ therapeutischer Effekt vermindert, Arzneimittelwirkung/ therapeutischer Effekt erhöht	Gesichtsödeme, Schmerzen an der Injektionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle



Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Verlängerte neuromuskuläre Blockade, verzögerte Erholung von der Narkose	Komplikationen der Atemwege verursacht durch Anästhesie
--	--	---

<sup>1</sup> Die Häufigkeiten wurden basierend auf Postmarketingberichten und Literaturangaben geschätzt.

<sup>2</sup> Nach Langzeitanwendung auf der Intensivstation.

### **Verlängerte neuromuskuläre Blockade**

Die häufigste Nebenwirkung nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien ist die Verlängerung der pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels über die benötigte Zeitspanne hinaus. Sie kann von einer Skelettmuskelschwäche bis hin zu einer starken und lang andauernden Skelettmuskellähmung mit Ateminsuffizienz oder Apnoe reichen. Einige Fälle von Myopathie wurden nach Anwendung von *Vecuronium Hikma 4 mg* in Kombination mit Kortikosteroiden auf der Intensivstation berichtet (siehe "Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen" in Abschnitt 4.5).

### **Anaphylaktische Reaktionen**

Schwere anaphylaktische Reaktionen auf Muskelrelaxanzien einschließlich *Vecuronium Hikma 4 mg* wurden sehr selten berichtet. Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen umfassen normalerweise mehrere Anzeichen oder Symptome wie z. B. Bronchospasmus, kardiovaskuläre Veränderungen (z. B. Hypotonie, Tachykardie, Kreislaufkollaps und -schock) und Veränderungen der Haut (z. B. Angioödem, Urtikaria). Diese Reaktionen waren in einigen Fällen tödlich. Da die Reaktionen sehr schwerwiegend sein können, sollte immer mit dem Auftreten gerechnet und die nötigen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

### **Histaminfreisetzung und Reaktionen auf Histamin**

Da Muskelrelaxanzien sowohl lokal an der Injektionsstelle als auch systemisch eine Histaminfreisetzung bewirken können, sollte bei Verabreichung dieser Arzneimittel immer die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass Juckreiz und erythematöse Reaktionen an der Injektionsstelle und/oder generalisierte histaminoide (anaphylaktoide) Reaktionen auftreten können (siehe auch oben unter "Anaphylaktische Reaktionen").

In experimentellen Studien mit intradermaler Injektion von *Vecuronium Hikma 4 mg* wurde gezeigt, dass *Vecuronium Hikma 4 mg* lokal nur wenig Histamin freisetzt. Kontrollierte Studien am Menschen zeigten keinen signifikanten Anstieg der Plasmahistaminwerte nach intravenöser Verabreichung von *Vecuronium Hikma 4 mg*. In der alltäglichen umfangreichen Anwendung von *Vecuronium Hikma 4 mg* wurde bisher selten über derartige Fälle berichtet.

## **14. Hinweise und Angaben zur Haltbarkeit**

*Vecuronium Hikma 4 mg* soll nach Ablauf des auf der Packung und dem Behältnis aufgedruckten Verfalldatums nicht mehr verwendet werden.

Haltbarkeit des Arzneimittels: 2 Jahre



Nach Rekonstitution in der Durchstechflasche (siehe auch "Art und Dauer der Anwendung") kann die Injektionslösung von *Vecuronium Hikma 4 mg* bei 2-8 °C und nach Verdünnung zur Infusionslösung bei 15-30 °C bis zu 24 Stunden aufbewahrt werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Injektionslösung bzw. Infusionslösung sofort verwendet werden es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingung der Aufbewahrung verantwortlich.

*Vecuronium Hikma 4 mg* darf nicht in Kombination mit anderen Lösungen oder Medikamenten gemeinsam in einer Spritze bzw. einem einzigen Infusionsbeutel verabreicht werden, wenn die Kompatibilität nicht nachgewiesen wurde (siehe auch "Wechselwirkungen mit anderen Mitteln").

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## **15. Stand der Information**

März 2008

Weitere Angaben:

Zusätzliche Informationen für die Fachkreise.

## **16. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

## **17. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften**

Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind.

### **17.1 Phamlakologische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskelrelaxans, peripher aktive Substanz

ATC-Code: M03AC03.

Vecuroniumbromid ist ein nicht-depolarisierender neuromuskulärer Blocker, mit der chemischen Formel des Aminosteroids: 1-(3 $\alpha$ , 17 $\beta$ -Diacetoxy-2 $\beta$ -piperidino-5 $\alpha$ -androstan-16 $\beta$ -yl)-1-methylpiperidiniumbromid.

Als kompetitiver Antagonist des Acetylcholins unterbricht Vecuroniumbromid den Übertragungsvorgang zwischen motorischer Nervenendigung und quer gestreiftem Muskel durch Bindung an die Nikotinrezeptoren, die sich im Bereich der motorischen Endplatte des quer gestreiften Muskels befinden.

Im Gegensatz zu depolarisierenden neuromuskulären Blockern, wie Succinylcholin, ruft Vecuroniumbromid keine Muskelzuckungen hervor. Innerhalb von 90 bis 120 Sekunden nach



intravenöser Verabreichung einer Dosis von 0,08 bis 0,1 mg/kg (ca. die zweifache ED<sub>90</sub> einer Neuroleptanästhesie) treten gute bis ausgezeichnete Bedingungen für die endotracheale Intubation auf; innerhalb von 3 bis 4 Minuten nach Verabreichung dieser Dosis entsteht eine allgemeine Muskelparalyse, die für jede Art von Eingriff geeignet ist.

Bei höheren Dosierungen von Vecuroniumbromid verkürzt sich die Zeitspanne bis zum Auftreten der maximalen Blockade und die Wirkdauer ist verringert. Bei Dosierungen von 0,15 mg Vecuroniumbromid/kg, 0,2 mg/kg, 0,25 mg/kg und 0,3 mg Vecuroniumbromid/kg werden unter einer Neuroleptanästhesie mittlere Zeiträume von 146, 110, 92 bzw. 77 Sekunden bis zum Wirkungseintritt erzielt. Die mittlere klinische Wirkdauer bei diesen Dosierungen beträgt 41, 55, 70 bzw. 86 Minuten. Dabei steigt mit zunehmenden Dosierungen die Dauer der Erholungsphase von einer neuromuskulären Blockade allmählich, jedoch relativ gering an.

Bei Verabreichung als intravenöse Dauerinfusion kann mit Vecuroniumbromid ein Steady-state der neuromuskulären Blockade von 90% bei einer konstanten Wirkstoffzufuhr beibehalten werden, ohne klinisch signifikante Verlängerung der Erholungsphase von einer neuromuskulären Blockade nach Beendigung der Infusion. Vecuroniumbromid weist keine kumulativen Wirkungen auf, wenn Erhaltungsdosen bei 25%iger Erholung der Kontraktionsantwort verabreicht werden. Deshalb können mehrere Erhaltungsdosen sukzessive verabreicht werden.

Durch diese Eigenschaften ist Vecuroniumbromid bei chirurgischen Eingriffen von kurzer, mittlerer bzw. längerer Dauer gut geeignet,

Innerhalb des klinischen Dosisbereichs hat Vecuroniumbromid geringfügige vagolytische bzw. ganglionblockierende Eigenschaften ohne signifikante kardiovaskuläre Nebenwirkungen.

Die Verabreichung von Acetylcholinesterasehemmern wie Neostigmin, Pyridostigmin bzw. Edrophonium antagonisiert die Wirkung von Vecuroniumbromid.

## **17.2 Toxikologische Eigenschaften**

### *Akute Toxizität*

Bei Untersuchungen zur akuten Toxizität ist Vecuroniumbromid Hunden und Katzen unter Halothan- und/oder Thiopentaranästhesie in Dosen von bis zu 22,5 mg/kg intravenös verabreicht worden. Todesfälle wurden lediglich in der Gruppe beobachtet, der hohe Dosen verabreicht wurden. Möglicherweise war die Todesursache eine Stauungsinsuffizienz des Herzens.

### *Subchronische Toxizität*

Bei Untersuchungen zur subchronischen Toxizität ist Vecuroniumbromid Ratten in Dosen von bis zu 0,18 mg/kg über eine Periode von 35 Tagen intravenös verabreicht worden. Todesfälle wurden lediglich in der Gruppe beobachtet, der hohe Dosen verabreicht wurden. Die Todesursache war eine durch Muskeler schlaffung ausgelöste Dyspnoe.

### *Chronische Toxizität*

Es liegen keine Ergebnisse aus Untersuchungen zur chronischen Toxizität vor.



*Mutagenes Potential*

Weder der Ames-Test mit *Salmonellen* und mit *Escherichia coli* noch der Mikronukleus-Test bei Ratten ergaben Hinweise auf ein mutagenes Potential.

*Tumorerzeugendes Potential*

Langzeituntersuchungen auf ein tumorerzeugendes Potential liegen nicht vor.

*Reproduktionstoxizität*

Studien an Ratten und an Kaninchen unter subpharmakologischen intravenösen Gaben ergaben keinen Hinweis auf eine embryonale Letalität, eine Wachstumshemmung des Fötus oder teratogene Veränderungen.

**17.3 Pharmakokinetik**

Nach intravenöser Gabe von Vecuroniumbromid beträgt die Verteilungshalbwertszeit ca. 2,2 ( $\pm 1,4$ ) Minuten. Vecuroniumbromid wird hauptsächlich im extrazellulären Flüssigkeitskompartiment verteilt. Im Steady-state-Zustand beträgt das Verteilungsvolumen bei Erwachsenen durchschnittlich 0,27 l/kg. Die Plasma-Clearance von Vecuroniumbromid beträgt 5,2 ( $\pm 0,7$ ) ml/min/kg und seine Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt durchschnittlich 71 ( $\pm 20$ ) Minuten.

Das Ausmaß der Metabolisierung von Vecuroniumbromid ist relativ gering. Beim Menschen konnte im Urin und in der Galle ein 3-Hydroxy-Metabolit nachgewiesen werden, der bei der neuromuskulären Blockade ca. 50 % weniger wirksam als Vecuroniumbromid ist. Bei Patienten ohne Nieren- oder Leberinsuffizienz liegen die Konzentrationen im Plasma für dieses Derivats unterhalb der Nachweisgrenze und tragen daher nicht zur neuromuskulären Blockade nach Gabe von Vecuroniumbromid bei.

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Galle. Es wird angenommen, dass innerhalb von 24 Stunden nach intravenöser Verabreichung von Vecuroniumbromid 40 bis 80 % der verabreichten Dosis in die Galle als monoquaternäre Verbindungen ausgeschieden werden. Circa 95 % dieser monoquaternären Verbindungen sind unverändertes Vecuroniumbromid und 5 % 3-Hydroxy-Vecuroniumbromid. Die renale Elimination ist relativ gering. Die Menge der monoquaternären Verbindungen, die im Urin über einen Blasenkatheter für 24 Stunden nach Verabreichung von Vecuroniumbromid nachgewiesen wird, beträgt im Durchschnitt 30 % der verabreichten Dosis.