



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vecuronium Inresa 10 mg

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Vecuroniumbromid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Vecuroniumbromid

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält: 10,0 mg Vecuroniumbromid

sonstige Bestandteile s. Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vecuronium Inresa 10 mg ist indiziert bei Allgemeinnarkosen, um die endotracheale Intubation zu erleichtern und eine Relaxation der Skelettmuskulatur während eines chirurgischen Eingriffes herbeizuführen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Grundsätzlich gilt, dass nur die kleinste Dosis verabreicht werden darf, mit der die gewünschte Muskelrelaxation erreicht wird. Es besteht eine große interindividuelle Schwankungsbreite der neuromuskulären Empfindlichkeit gegenüber Vecuronium. Wie bei anderen neuromuskulären Blockern sollte die Dosis von Vecuronium Inresa auf jeden Patienten individuell abgestimmt werden. Bei der Bestimmung der Dosis sollten die Art der Narkose, die voraussichtliche Dauer des chirurgischen Eingriffes, die möglichen Interaktionen mit anderen Medikamenten, die vor oder während der Narkose verabreicht werden, und der Zustand des Patienten berücksichtigt werden. Zur Überwachung der neuromuskulären Blockade und Erholungszeit wird die Verwendung eines peripheren Nervenstimulators empfohlen.

Die folgenden Dosierungen sind als allgemeine Richtlinien für die initiale intravenöse Bolusinjektion von Vecuronium Inresa sowie für erforderliche Erhaltungsdosen gedacht, um eine ausreichende Muskelrelaxation während kurz-, mittel- und langdauernder chirurgischer Eingriffe unter „balanced anaesthesia“, unabhängig davon, ob Vecuronium Inresa zur Erleichterung der endotrachealen Intubation verwendet wurde, zu gewährleisten.

Erwachsene und Kinder:

Intubationsdosis: 0,08 – 0,1 mg Vecuroniumbromid/kg Körpergewicht. Die Wirkdauer bis zur 25%igen Wiederherstellung der Kontrollzuckungsspannung (klinische Dauer) mit dieser Dosis beträgt 20 bis 30 Minuten. Die Zeit bis zur 95%igen Wiederherstellung der Kontrollzuckungsspannung nach dieser Dosis beträgt ca. 40 bis 50 Minuten.

Die empfohlene Dosis für operative Eingriffe nach Intubation mit Suxamethoniumhalogenid beträgt 0,03 – 0,05 mg/kg. Wenn Succinylcholin zur Intubation verwendet wird, sollte die Verabreichung von Vecuronium Inresa erst erfolgen, nachdem sich der Patient von der durch Succinylcholin induzierten neuromuskulären Blockade klinisch erholt hat.

Erhaltungsdosis

0,02 – 0,03 mg Vecuroniumbromid pro kg Körpergewicht. Diese Erhaltungsdosis sollte verabreicht werden, wenn 25% der Kontrollzuckungsspannung erreicht sind.

Hinweise

Bei adipösen Patienten sollten diese Dosen entsprechend dem Fettanteil am Gesamtkörpergewicht reduziert werden. Bezüglich der Verabreichung höherer Dosen bei einzelnen Patienten wurde festgestellt, dass eine Initialdosis von 0,15 – 0,30 mg Vecuroniumbromid pro kg Körpergewicht während eines chirurgischen Eingriffes unter Halothan- und Neuroleptananästhesie keine kardiovaskulären Nebenwirkungen hervorruft, wenn eine ausreichende künstliche Beatmung durchgeführt wird.

Die Verabreichung von Vecuronium Inresa in so hohen Dosen verringert – pharmakodynamisch gesehen – den Zeitraum bis zum Wirkungseintritt und verlängert die Wirkungsdauer.

Bei Kaiserschnitt und bei Operationen am Neugeborenen sollte die Dosis 0,1 mg/kg Körpergewicht nicht überschreiten.

Da Inhalationsanästhetika die Wirkung von Vecuronium Inresa verstärken, sollten bei operativen Eingriffen, bei denen diese Anästhetika verwendet werden, die Vecuronium-Dosen im Allgemeinen reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Dosis bei Verabreichung von Vecuronium Inresa als Dauerinfusion

Wird Vecuronium Inresa als Dauerinfusion verabreicht, empfiehlt sich zunächst die Gabe einer Bolusdosis (ED90 oder zweifache ED90), und wenn die neuromuskuläre Blockade abnimmt, die Verabreichung von Vecuronium Inresa als Infusion. Die Infusionsgeschwindigkeit sollte dabei so gewählt werden, dass 10% der Kontrollzuckungsspannung erhalten bleiben. Bei Erwachsenen liegt die erfolgreiche Infusionsgeschwindigkeit zur Erhaltung dieser neuromuskulären Blockade zwischen

0,8 und 1,4 µg Vecuroniumbromid/kg/min. Bezüglich der Verabreichung bei Neugeborenen und Kleinkindern siehe unten.

Die wiederholte Überwachung der neuromuskulären Blockade ist unbedingt notwendig, da je nach Patient und verwendetem Narkoseverfahren unterschiedliche Infusionsgeschwindigkeiten erforderlich sind.

Anwendung bei Risikogruppen

Patienten mit Niereninsuffizienz

Es liegen keine ausreichenden Daten für spezifische Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit Niereninsuffizienz vor (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberinsuffizienz

Es liegen gegenwärtig keine ausreichenden Daten für spezifische Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit Leberinsuffizienz bzw. Gallenwegserkrankungen vor (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder

Neugeborene und Kleinkinder bis zu einem Alter von einem Jahr

Aufgrund möglicher Unterschiede hinsichtlich der Sensitivität der motorischen Endplatte wird insbesondere bei Neugeborenen (bis zu einem Alter von 4 Wochen) und eventuell auch bei Kleinkindern (bis zu einem Alter von 4 Monaten) die Verabreichung einer initialen Testdosis von 0,01-0,02 mg Vecuroniumbromid pro kg Körpergewicht, gefolgt von ansteigenden Dosen, empfohlen, bis eine 90-95%ige Unterdrückung der Zuckungsspannung erreicht ist. Für Kleinkinder im Alter zwischen 5 Monaten und 1 Jahr sind dieselben Dosen erforderlich wie für Erwachsene. Da jedoch der Zeitraum bis zum Wirkungseintritt von Vecuronium Inresa bei diesen Patienten bedeutend kürzer ist als bei Erwachsenen und Kindern, ist die Verwendung hoher Intubationsdosen zur frühzeitigen Entwicklung guter Intubationsbedingungen im Allgemeinen nicht erforderlich. Da bei Neugeborenen und Kleinkindern Wirkungsdauer und Erholungszeit nach Verabreichung von Vecuronium Inresa länger sind als bei Kindern und Erwachsenen, können Erhaltungsdosen niedriger sein und sind erst in größeren Abständen erforderlich.

Art und Dauer der Anwendung

Es wird nicht empfohlen, Vecuronium Inresa zusammen mit anderen Lösungen oder Medikamenten in einer Spritze oder einem Infusionsbeutel zu verabreichen, wenn die Kompatibilität nicht nachgewiesen ist (siehe Abschnitt 6.2).

Aufbereitung

Durch Zugabe von 5 ml Wasser für Injektionszwecke erhält man eine isotonische Lösung mit einem pH-Wert von 4, die 2 mg Vecuroniumbromid pro ml enthält.



Alternativ könnte Vecuronium Inresa 10 mg, um eine Lösung mit einer geringeren Konzentration zu erhalten, mit einem Volumen von bis zu 10 ml mit den folgenden Infusionslösungen aufbereitet werden:

- 5% Glukose-Lösung
- 0,9%ige NaCl-Lösung
- Ringer-Laktat-Lösung
- 5 % Glukose in Ringer-Laktat-Lösung
- 5 % Glukose in 0,9%iger NaCl-Lösung

Art der Anwendung

Vecuronium Inresa wird ausschließlich intravenös angewendet. Die Injektion sollte langsam in den Schlauch einer laufenden Infusion erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Vecuronium Inresa 10 mg darf nicht angewendet werden

- bei Patienten, die nicht künstlich beatmet werden können
- bei allergischer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Vecuronium, Bromidionen oder einen der sonstigen Bestandteile von Vecuronium Inresa 10 mg.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vecuronium darf nur von Ärzten angewendet werden, die mit seinen Wirkungen vertraut sind, die Methoden und Techniken der Intubation, künstlichen Beatmung und Wiederbelebung beherrschen. Da Vecuronium Inresa eine Relaxation der Atemmuskulatur hervorruft, ist bei Patienten, die dieses Medikament erhalten, bis zum Wiedereintritt der Spontanatmung die künstliche Beatmung erforderlich. Die neuromuskuläre Funktion sollte intraoperativ mittels eines Nervstimulators überwacht werden. Die Dosierung kann so den operativen Erfordernissen genau angepasst und das Risiko einer Überdosierung, insbesondere bei neuromuskulären Erkrankungen, bei Leberfunktionsstörungen sowie bei allen Erkrankungen, die den Arzneistoffwechsel beeinflussen und eine Anpassung der Dosis erfordern, minimal gehalten werden. Bei allen Erkrankungen des neuromuskulären Systems muss mit erhöhter Empfindlichkeit gegenüber Vecuronium Inresa gerechnet werden, die gegebenenfalls eine Dosisreduktion erfordert. Bei Patienten mit Myasthenia gravis oder Eaton-Lambert-Syndrom (auch wenn diese klinisch noch nicht manifestiert sind) können im Rahmen der Präcurarisierung kleine, normalerweise nur unterschwellig wirksame Dosen von Vecuroniumbromid rasch eine vollständige Lähmung der Skelettmuskulatur bewirken. Da die Elimination von Vecuroniumbromid überwiegend mit der Galle erfolgt, muss bei Lebererkrankungen mit einem Wirkungsüberhang am Narkoseende gerechnet werden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Vecuronium Inresa 10 mg ist erforderlich

- bei allergischer Überempfindlichkeit gegen andere Muskelrelaxanzien
- bei allgemeinen Erkrankungen des neuromuskulären Systems
- bei Myasthenia gravis
- bei Eaton-Lambert-Syndrom
- bei Leberinsuffizienz

Anaphylaktische Reaktionen nach Verabreichung neuromuskulärer Blocker sind bekannt. Obwohl diese unter Vecuronium Inresa sehr selten auftreten, sollten immer entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden (siehe auch Abschnitt 4.8 und Abschnitt 4.5).

Da Vecuronium Inresa im klinischen Dosisbereich keine kardiovaskulären Nebenwirkungen hat, beeinflusst es auch eine aufgrund der Verwendung von Anästhetika und Opiaten oder durch chirurgisch bedingte Vagusreflexe möglicherweise hervorgerufene Bradykardie nicht. Daher muss unbedingt darauf geachtet werden, ob die Verabreichung von Vagolytika, wie z.B. Atropin, zur Prämedikation oder bei Narkosebeginn bei chirurgischen Eingriffen, bei denen Vagusreaktionen mit größerer Wahrscheinlichkeit zu erwarten sind (z.B. Eingriffe, bei denen Anästhetika mit bekannter vagusstimulierender Wirkung verwendet werden, beispielsweise vor Augenoperationen, Abdominal- oder Anorektal-Eingriffe, etc.), indiziert ist, bzw. welche Dosis erforderlich ist. Gegenwärtig liegen noch keine ausreichenden Daten über Vecuronium Inresa vor, um Empfehlungen über eine Anwendung auf Intensivstationen zu geben. Über einen verlängerten neuromuskulären Block nach längerem Gebrauch von Vecuronium Inresa 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.

Folgende Zustände können die Pharmakokinetik und/oder Pharmakodynamik von Vecuronium Inresa beeinflussen:

Erkrankungen der Leber und/oder der Gallenwege

Trotz der Tatsache, dass Vecuronium Inresa hauptsächlich über die Galle ausgeschieden wird, werden bei Patienten mit Leber- und/oder Gallenwegserkrankungen im Allgemeinen nur geringfügige Veränderungen der durch Vecuronium Inresa induzierten neuromuskulären Blockade festgestellt. Außerdem sind diese Veränderungen dosisabhängig. Bei Verabreichung einer Dosis von 0,1 mg Vecuroniumbromid pro kg Körpergewicht wurde eine geringfügige und statistisch nicht signifikante

Verlängerung des Zeitraums bis zum Wirkungseintritt (Zeit von der Injektion des Präparates bis zur maximalen Wirkung) und eine Abnahme der Wirkungsdauer im Vergleich zu Patienten ohne Störungen der Leber-/Gallenfunktion festgestellt. Bei Verabreichung von Vecuroniumbromid in einer Dosis von 0,15 mg und 0,2 mg pro kg Körpergewicht war die Verlängerung des Zeitraums bis zum Wirkungseintritt sogar noch weniger ausgeprägt (0,15 mg/kg) oder es konnte überhaupt keine Verlängerung festgestellt werden (0,2 mg/kg). Bezüglich der Wirkungsdauer wurden bei den Patienten, die 0,15 mg/kg erhalten hatten, keine Veränderungen festgestellt, während bei den Patienten, die 0,2 mg/kg erhalten hatten, Wirkungsdauer und Erholungszeit signifikant verlängert waren.

Niereninsuffizienz

Nach Verabreichung von Vecuronium Inresa bei Patienten mit Niereninsuffizienz wurden nur geringfügige Veränderungen der pharmakodynamischen Parameter festgestellt. Wie bei anderen nicht-depolarierten neuromuskulären Blockaden kann bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine gewisse Resistenz gegenüber der Wirkung von Vecuronium Inresa beobachtet werden. Eine geringfügige, klinisch jedoch nicht relevante Verlängerung des Zeitraums bis zum Wirkungseintritt (Zeit von der Injektion des Präparates bis zur maximalen Wirkung) sowie der Erholungszeit kann nach Verabreichung von Vecuronium Inresa bei Patienten mit Niereninsuffizienz auftreten.

Verlängerte Kreislaufzeit

Erkrankungen und Zustände, bei denen die Kreislaufzeit verlängert ist, wie z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen, hohes Lebensalter und Erkrankungen, die mit einem Ödem einhergehen und zu einem erhöhten Verteilungsvolumen führen, können den Zeitraum bis zum Eintritt der neuromuskulären Blockade verlängern.

Neuromuskuläre Erkrankungen

Wie andere neuromuskuläre Blocker sollte auch Vecuronium Inresa bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und nach Poliomyelitis mit großer Vorsicht angewendet werden, da diese Patienten auf neuromuskuläre Blocker anders reagieren können. Ausmaß und Art dieser Reaktionen können ganz unterschiedlich sein. Bei Patienten mit Myasthenia gravis oder myasthenischem Syndrom (Eaton-Lambert) kann die Verabreichung von Vecuronium Inresa in niedriger Dosis bereits große Wirkung haben; daher sollte die Dosis von Vecuronium Inresa auf die Antwort titriert werden.

**Hypothermie**

Bei Operationen unter Hypothermie ist die neuromuskuläre Blockade durch Vecuronium Inresa verlängert.

Zustände, die die Wirkung von Vecuronium Inresa steigern können, sind:

Hypokaliämie (z.B. nach wiederholtem Erbrechen, Diarrhoe und Behandlung mit Diuretika), Hypermagnesiämie, Hypokalziämie (nach Massentransfusion), Hypoproteinämie, Dehydratation, Azidose, Hyperkapnie, Kachexie.

Schwere Störungen des Elektrolythaushalts, ein veränderter Blut-pH-Wert oder eine Dehydratation sollten daher möglichst korrigiert werden.

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

Pädiatrie**Neugeborene und Kleinkinder**

Es wurde festgestellt, dass die ED₉₀-Dosis von Vecuroniumbromid unter Halothannarkose bei Neugeborenen und Kleinkindern annähernd dieselbe war (ca. 28 µg/kg Körpergewicht) wie bei Erwachsenen. Der Wirkungseintritt von Vecuronium Inresa, d.h. die Zeit von der Injektion des Präparates bis zur maximalen Wirkung, erfolgt bei Neugeborenen und Kleinkindern deutlich schneller als bei Kindern und Erwachsenen. Dies ist wahrscheinlich auf die kürzere Kreislaufzeit und das größere Herzminutenvolumen von Neugeborenen und Kleinkindern zurückzuführen. Auch könnte eine größere Sensitivität der motorischen Endplatte gegenüber der Wirkung von neuromuskulären Blockern bei diesen kleinen Patienten für den rascheren Wirkungseintritt verantwortlich sein. Bei Neugeborenen und Kleinkindern sind Wirkungsdauer und Erholungszeit nach Verabreichung von Vecuronium Inresa länger als bei Erwachsenen. Deshalb sollten Erhaltungsdosen von Vecuronium Inresa weniger oft verabreicht werden.

Kinder

Bei Kindern war die ED₉₀-Dosis von Vecuronium unter Halothannarkose etwas höher (ca. 32 µg/kg Körpergewicht) als bei Erwachsenen; der Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant. Nach Verabreichung von Vecuronium Inresa sind bei Kindern im Allgemeinen die Wirkungsdauer ca. 30% und die Erholungszeit ca. 20-30% kürzer als bei Erwachsenen.

Wie bei Erwachsenen werden auch bei pädiatrischen Patienten keine kumulativen Wirkungen nach wiederholter Verabreichung von Erhaltungsdosen in Höhe von ca. 1/4 der Initialdosis, die bei 25%iger

Erholung der Kontrollzuckungsspannung gegeben werden, festgestellt. Die Verlängerung der Erholungszeit nach Verabreichung von Vecuronium Inresa bei Neugeborenen und Kleinkindern erfordert keine routinemäßige Verabreichung von Antagonisten. Werden jedoch solche Medikamente verwendet, so sind sie hinsichtlich ihrer antagonisierenden Wirkung auf die neuromuskuläre Blockade bei Neugeborenen und Kleinkindern ebenso effektiv wie bei Kindern und Erwachsenen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Medikamente beeinflussen nachweislich das Ausmaß und/oder die Dauer der Wirkung nicht-depolarisierender Blocker.

Wirkungssteigerung**Anästhetika**

Halothan, Ether, Enfluran, Isofluran, Methoxyfluran, Fentanyl, Gammahydroxybuttersäure, Etomidat, Propofol

Andere nicht-depolarisierende neuromuskuläre Blocker

Vorherige Verabreichung von Succinylcholin (1 mg/kg)

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

Andere Medikamente

Antibiotika: Aminoglykoside und Polypeptid-Antibiotika, Acylamin-Penicilline, hohe Dosen von Metronidazol, Diuretika, b-Rezeptorblocker, Thiamin, MAO-Hemmer, Chinidin, Protamin, a-Rezeptoren-Blocker, Magnesiumsalze.

Nach postoperativer Verabreichung von Aminoglykosiden, Lincosamiden, Polypeptiden, Acylamino-Penicillinen, Chinidin und Magnesiumsalzen kann es zur Rekarrierisierung kommen (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkungsabschwächung

Neostigmin, Edrophonium, Pyridostigmin, Aminopyridin-Derivate

Vorherige chronische Verabreichung von Kortikosteroiden, Phenytoin oder Carbamazepin.

Noradrenalin, Azathioprin (lediglich vorübergehende und geringe Wirkung), Theophyllin, Calciumchlorid.

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

Unterschiedliche Wirkung

Verabreichung von depolarisierenden Muskelrelaxanzien, wie z.B. Succinylcholin, nach Verabreichung von Vecuronium, kann zur Potenzierung oder Herabsetzung der neuromuskulär blockierenden Wirkung von Vecuronium Inresa führen.

Wirkung auf andere Arzneimittel

Bei gleichzeitiger Gabe von Vecuronium und Lidocain kann die Wirkung von Lidocain schneller eintreten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine Erkenntnisse zur Sicherheit der Anwendung von Vecuroniumbromid während der Schwangerschaft beim Menschen, außer zum Zeitpunkt der Geburt, und nur unzureichende Ergebnisse aus Tierstudien vor. Vecuronium Inresa darf während der Schwangerschaft nur nach strengster Nutzen-/Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt angewendet werden.

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

Kaiserschnitt: Untersuchungen mit Vecuroniumbromid in Dosen 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 Adaption des Neugeborenen. Nabelschnurblutproben zeigten einen nur sehr geringen placentaren Übertritt von Vecuroniumbromid. Klinische Auswirkungen auf das Neugeborene wurden nicht beobachtet.

Die Antagonisierung einer vecuroniuminduzierten 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 auf Zuckungsreaktion titriert werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vecuronium Inresa sollte wegen der relativ langen Wirkungsdauer nicht für Narkosen bei ambulanten Patienten gegeben werden. Nach der Gabe von Vecuronium Inresa im Rahmen einer Allgemeinanästhesie dürfen die Patienten 24 Stunden nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen und keine Maschinen bedienen. Diese Warnung bezieht sich eher auf die gleichzeitig verwendeten Narkosemittel als auf das Muskelrelaxans.



4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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).

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 in Kombination mit Kortikosteroiden auf der Intensivstation berichtet.

Anaphylaktische Reaktionen

Schwere anaphylaktische Reaktionen auf Muskelrelaxanzien einschließlich Vecuronium 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 wurde gezeigt, dass Vecuronium lokal nur wenig

Systemorganklasse	Gelegentlich/ Selten ¹	Sehr selten ¹
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion, anaphylaktischer Schock, anaphylaktoider Schock
Erkrankungen des Nervensystems		schlaffe Lähmung
Herzerkrankungen	Tachykardie	
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Kreislaufkollaps und Schock Hautrötung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Bronchospasmus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Angioneurotisches Ödem, Urtikaria, Ausschlag, erythematöser Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelschwäche ²
Allgemeine Erkrankungen 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	

¹ Die Häufigkeiten wurden basierend auf Postmarketingberichten und Literaturangaben geschätzt.

² Nach Langzeitanwendung auf der Intensivstation.

Histamin freisetzt. Kontrollierte Studien am Menschen zeigten keinen signifikanten Anstieg der Plasmahistaminwerte nach intravenöser Verabreichung von Vecuronium. In der alltäglichen umfangreichen Anwendung von Vecuronium wurde bisher selten über derartige Fälle berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem BfArM, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierung führt zu verlängerter peripherer Ateminsuffizienz. Künstliche Beatmung ist erforderlich bis zur Wiederherstellung einer intakten Eigenatmung. Unterstützend kann ein Cholinesterase-

hemmstoff, z.B. Neostigmin (gemeinsam mit Atropin), eingesetzt werden, nicht jedoch, bevor erste motorische Anzeichen für eine beginnende Spontanatmung erkennbar werden.

Im Falle einer Überdosierung und verlängerten neuromuskulären Blockade sollte der Patient künstlich beatmet werden, und es sollte ein Cholinesterasehemmer (z.B. Neostigmin, Pyridostigmin, Edrophonium) in entsprechender Dosis als Antagonist verabreicht werden. Wenn die Verabreichung eines Cholinesterasehemmers nicht in der Lage ist, die neuromuskulären Wirkungen von Vecuronium Inresa aufzuheben, muss die künstliche Beatmung fortgesetzt werden, bis die Spontanatmung wieder eingesetzt hat. Die wiederholte Verabreichung eines Cholinesterasehemmers kann gefährlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskelrelaxanzien

ATC-Code: M03AC03



Vecuronium Inresa ist ein Muskelrelaxans vom kompetitiven oder nicht depolarisierenden Typ. In Konkurrenz mit Acetylcholin besetzt es die cholinergen Rezeptoren an der motorischen Endplatte, unterbricht die physiologische Impulsübertragung von der Nerven- auf die Muskelzelle und führt zu einer schlaffen Lähmung (neuromuskuläre Blockade). Im Gegensatz zu depolarisierenden neuromuskulären Blockern, wie Succinylcholin, ruft Vecuronium Inresa keine faszikulären Zuckungen hervor. Innerhalb von 90 bis 120 Sekunden nach intravenöser Verabreichung von Vecuroniumbromid in einer Dosis von 0,08-0,10 mg pro kg Körpergewicht (ca. zweifache ED₉₀ unter Neuroleptanästhesie) werden gute bis sehr gute Bedingungen für eine endotracheale Intubation erreicht, und innerhalb von 3-4 Minuten nach Verabreichung dieser Dosen tritt eine allgemeine Muskelparalyse ein, die für jede Art von chirurgischen Eingriffen ausreichend ist.

Bei Verabreichung von Vecuronium Inresa in höherer Dosis ist der Zeitraum bis zum Erreichen einer maximalen Blockade verkürzt und die Wirkungsdauer verlängert. Bei Verabreichung von Vecuronium Inresa in einer Dosis von 0,15 mg, 0,20 mg, 0,25 mg und 0,30 mg pro kg Körpergewicht beträgt der mittlere Zeitraum bis zum Wirkungseintritt unter Neuroleptanästhesie 146, 110, 92 bzw. 77 Sekunden.

Die mittlere klinische Wirkungsdauer beträgt bei Verabreichung dieser Dosen 41, 55, 70 bzw. 86 Minuten. Unter diesen hohen Dosen wurde auch eine allmähliche, jedoch relativ geringfügige Verlängerung der Erholungszeit der neuromuskulären Blockade festgestellt. Bei Verabreichung von Vecuronium Inresa als intravenöse Dauerinfusion kann bei kontinuierlicher Verabreichung des Medikaments eine 90%ige neuromuskuläre Blockade im „steady state“ aufrechterhalten werden, ohne dass sich die Erholungszeit der neuromuskulären Blockade nach Beendigung der Infusion klinisch signifikant verlängert. Vecuronium Inresa hat keine kumulative Wirkung, wenn Erhaltungsdosen bei Erreichung einer 25%igen Erholung der Kontrollzuckungsspannung verabreicht werden. Daher können mehrere Erhaltungsdosen nacheinander verabreicht werden.

Aufgrund der oben genannten Eigenschaften eignet sich Vecuronium Inresa sowohl für kurzdauernde als auch für langdauernde chirurgische Eingriffe. Im klinischen Dosisbereich hat Vecuronium Inresa keine vagolytische oder ganglienblockierende Wirkung.

Durch Verabreichung von Acetylcholinesterasehemmern, wie z.B. Neostigmin, Pyridostigmin oder Edrophonium, wird die Wirkung von Vecuronium Inresa antagonisiert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Verabreichung von Vecuronium Inresa beträgt die Verteilungshalbwertszeit von Vecuronium etwa 2,2 (\pm 1.4) Minuten. Vecuronium verteilt sich hauptsächlich im extrazellulären Flüssigkeitskompartiment. Das Verteilungsvolumen beträgt im „steady state“ bei Erwachsenen durchschnittlich 0,27 l/kg.

Die Plasmaclearance von Vecuronium beträgt 5,2 (\pm 0.7) ml/kg/min und die Halbwertszeit der Plasmaelimination etwa 67 (\pm 5.5) Minuten. Das Ausmaß der Metabolisierung von Vecuroniumbromid ist relativ gering. Beim Menschen wurde im Urin und in der Galle ein 3-Hydroxy-Metabolit, mit einer um etwa 50% geringeren neuromuskulären Blockadewirkung als sie Vecuroniumbromid besitzt, nachgewiesen. Bei Patienten, die nicht an einer Nieren- oder Leberinsuffizienz leiden, befindet sich die Plasmakonzentration dieses Derivats unter der Nachweisgrenze, so dass es bei der neuromuskulären Blockade nach Verabreichung von Vecuronium Inresa keine Rolle spielt.

Vecuronium Inresa wird hauptsächlich biliär ausgeschieden. Es wird angenommen, dass innerhalb von 24 Stunden nach intravenöser Verabreichung von Vecuronium Inresa 40-80% der Dosis über die Galle als monoquaternäre Verbindungen ausgeschieden werden. Bei etwa 95% dieser monoquaternären Verbindungen handelt es sich um ein unverändertes Vecuronium und bei 5% um sein 3-Hydroxy-Derivat.

Die renale Elimination von Vecuronium Inresa ist relativ gering. Nach Verabreichung von Vecuronium Inresa beträgt die in dem mittels Blasenkateter gewonnenen 24-Stunden-Urin ausgeschiedene Menge der monoquaternären Verbindungen etwa 30% der verabreichten Dosis.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Vecuroniumbromid wurde im Ames-Test und Microkern-Test an Ratten auf genotoxische Aktivität geprüft. Aus diesen Tests ergaben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potential. Langzeituntersuchungen auf ein tumor erzeugendes Potential liegen nicht vor.

Studien an Ratten und an Kaninchen unter subpharmakologischen intravenösen Gaben ergaben keinen Hinweis auf Embryoletalität, Wachstumshemmung der Föten oder Teratogenität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Die sonstigen Bestandteile sind:

Alanin 130,0 mg

Citronensäure-Monohydrat 0-10,0 mg

Stickstoff

6.2 Inkompatibilitäten

Wichtigste Inkompatibilitäten

Vecuronium Inresa kann dem Schlauch einer laufenden Infusion mit folgenden Medikamenten zugeführt werden:

Fentanyl, Droperidol, Nicomorphinhydrochlorid und Pancuroniumbromid.

Nicht mit alkalischen Lösungen mischen (z.B. Thiopental-Lösung).

Untersuchungen über die Kompatibilität mit anderen Medikamenten wurden nicht durchgeführt.

Kompatibilitäten

Wenn Vecuronium Inresa mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert wird, kann die erhaltene Lösung mit den folgenden Infusionslösungen, abgefüllt in PVC oder Glas, bis zu einer Verdünnung bis zu 40 mg/Liter vermischt werden:

0,9%ige NaCl-Lösung

5%ige Glukose-Lösung

Ringer-Lösung

Ringer-Glukose-Lösung

Die oben erwähnte rekonstituierte Lösung kann auch dem Schlauch einer laufenden Infusion mit folgenden Flüssigkeiten zugeführt werden:

Ringer-Laktat-Lösung

5% Glukose in Ringer-Laktat-Lösung

5% Glukose in 0,9%iger NaCl-Lösung

Haemaccel 35

5% Dextran-40 in 0,9%iger NaCl-Lösung

Untersuchungen über die Kompatibilität mit anderen Infusionsflüssigkeiten wurden nicht durchgeführt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung als Injektionslösung mit Wasser für Injektionszwecke bzw. als Infusionslösung mit physiologischer Kochsalzlösung wurde für 24 Stunden bei 25°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung 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.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Es sind keine besonderen Aufbewahrungshinweise zu beachten.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3



6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit einer Durchstechflasche
Packung mit 10 Durchstechflaschen
Klinikpackung mit 10x10 Durchstech-
flaschen

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für
die Beseitigung und sonstige Hinweise
zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Inresa Arzneimittel GmbH
Obere Hardtstr. 18 · 79114 Freiburg
E-Mail: info@inresa.com
Tel.: 0761/47 50 47 · Fax: 0761/47 51 27

8. ZULASSUNGSNUMMER

46072.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

22/07/2002 / 24/06/2008

10. STAND DER INFORMATION

August 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig



Inresa
Arzneimittel
GmbH