

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vecuronium SUN 10 mg poeder voor oplossing voor injectie en intraveneuze infusie

### **2. KWALITATIEVE AND KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke injectieflacon bevat vecuronium als 10 mg vecuroniumbromide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor oplossing voor injectie en intraveneuze infusie.

Wit tot gebroken wit gelyofiliseerd poeder.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Vecuronium is geïndiceerd als adjuvans bij algehele anesthesie, om de tracheale intubatie te vergemakkelijken en een algemene verslapping van de dwarsgestreepte spieren te verkrijgen gedurende chirurgische ingrepen bij volwassenen, pasgeborenen, zuigelingen, kinderen en adolescenten.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Voor instructies over reconstitutie van het product voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

##### Dosering

Zoals andere neuromusculair blokkerende stoffen mag vecuronium slechts toegediend worden door, of onder supervisie van, een ervaren arts die met de werking en het gebruik van deze geneesmiddelen vertrouwd is.

Net als bij alle andere neuromusculair blokkerende stoffen, dient de dosering van vecuronium voor elke patiënt afzonderlijk te worden bepaald. De gebruikte anesthesiemethode, de verwachte duur van de chirurgische ingreep, de mogelijke interacties met andere geneesmiddelen die voor of tijdens de anesthesie gebruikt worden, en de toestand van de patiënt moeten in acht genomen worden bij het bepalen van de dosis.

Het gebruik van een geschikte neuromusculaire monitoringtechniek om de neuromusculaire blokkade en het herstel te monitoren, wordt aanbevolen.

Inhalatie-anesthetica versterken de neuromusculair blokkerende werking van vecuronium. Deze versterking wordt echter pas klinisch relevant in de loop van de anesthesie, wanneer de vluchtige middelen de voor interactie benodigde weefselconcentraties hebben bereikt. Daarom dienen bij ingrepen onder inhalatie-anesthesie die langer duren dan 1 uur, lagere onderhoudsdoses vecuronium met minder frequente intervallen te worden toegediend, of dienen lagere infusiesnelheden te worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

### *Volwassenen*

Bij volwassenen kan het volgende doseringsschema als algemene richtlijn worden gebruikt voor tracheale intubatie en spierverslapping tijdens chirurgische ingrepen van korte tot lange duur.

#### Tracheale intubatie

De standaard intubatiedosis tijdens routine-anesthesie is 80 tot 100 microgram vecuroniumbromide per kg lichaamsgewicht, waarna binnen 90 tot 120 seconden in bijna alle patiënten adequate intubatiecondities worden bereikt.

#### Dosering van vecuronium voor chirurgische ingrepen na intubatie met suxamethonium

Aanbevolen dosering: 30 tot 50 microgram vecuroniumbromide per kg lichaamsgewicht.

Wanneer suxamethonium gebruikt wordt voor intubatie, dient de toediening van vecuronium te worden uitgesteld tot de patiënt klinisch hersteld is van de neuromusculaire blokkade die teweeg werd gebracht door suxamethonium.

#### Onderhoudsdosis

De aanbevolen onderhoudsdosis is 20 tot 30 microgram vecuroniumbromide per kg lichaamsgewicht. Deze onderhoudsdoses dienen bij voorkeur te worden gegeven wanneer de mate van spierspasme hersteld is tot minstens 25% van de controlewaarde.

#### Aanbevolen dosering voor toediening van vecuronium per continu infuus

Indien vecuronium wordt toegediend per continu infuus, wordt aanbevolen eerst een bolusdosis (zie 'Tracheale intubatie') toe te dienen en vervolgens continue infusie met vecuronium te starten op het moment dat de neuromusculaire blokkade spierspasme begint te herstellen.

De infusiesnelheid dient te worden aangepast zodat een spierspasmerepons wordt behouden die 10% van de controlewaarde bedraagt of zodat 1 tot 2 responses na train of four stimulatie worden behouden.

De infusiesnelheid die noodzakelijk is om een neuromusculaire blokkade van deze graad te onderhouden, bedraagt bij volwassenen gemiddeld 0,8 tot 1,4 microgram vecuroniumbromide per kg/min. Zie hieronder voor pasgeborenen en zuigelingen. Het wordt aanbevolen de neuromusculaire blokkade herhaald te monitoren aangezien de vereiste infusiesnelheid van patiënt tot patiënt kan verschillen en afhankelijk is van de gebruikte anesthesietechniek.

### *Ouderen*

Dezelfde intubatie- en onderhoudsdoses als voor jongere volwassenen (respectievelijk 80-100 microgram per kg en 20-30 microgram per kg) kan gebruikt worden. De werkingsduur is echter verlengd bij ouderen vergeleken met jongere patiënten vanwege veranderingen in farmacokinetische mechanismen. De aanvangstijd bij ouderen is vergelijkbaar met jongere volwassenen.

### *Obese patiënten en patiënten met overgewicht*

De bovenstaande aanbevolen doses dienen verminderd te worden bij patiënten met overgewicht of obese patiënten (gedefinieerd als patiënten met een lichaamsgewicht dat 30% of meer boven het ideale lichaamsgewicht ligt), met inachtneming van een ideaal lichaamsgewicht voor de patiënt.

### *Hogere doses*

Mocht er bij individuele patiënten reden zijn voor het toedienen van hogere doses, dan wordt erop gewezen dat initiële doses van 150 microgram tot 300 microgram vecuroniumbromide per kg lichaamsgewicht tijdens een operatie zijn toegediend aan patiënten zowel onder neurolept- als onder halothaan-anesthesie, zonder dat cardiovasculaire bijwerkingen optraden zolang de mechanische beademing adequaat werd onderhouden. Het gebruik van deze hoge doses vecuronium verkort de aanvangstijd en verlengt de werkingsduur farmacodynamisch.

Bij een sectio caesarea (zie ook rubriek 4.6) en chirurgie bij pasgeborenen dient een dosis van 100 microgram/kg niet te worden overschreden.

### *Pediatische patiënten*

#### Adolescenten (12-17 jaar)

Alhoewel er zeer weinig informatie is over dosering bij adolescenten, wordt, gezien de fysiologische ontwikkeling op deze leeftijd, geadviseerd om dezelfde dosis als bij volwassenen te gebruiken.

#### Kinderen (2-11 jaar)

De doseringsvereisten bij kinderen zijn hoger dan voor volwassenen en pasgeborenen (zie ook 'Pediatische patiënten' in rubriek 5.1). Dezelfde intubatie- en onderhoudsdoses als bij volwassenen (respectievelijk 80-100 microgram per kg en 20-30 microgram per kg) zijn echter meestal voldoende. Omdat de werkingsduur bij kinderen korter is, zijn vaker onderhoudsdoses vereist.

#### Pasgeborenen (0-27 dagen) en zuigelingen (28 dagen-23 maanden)

Vanwege de mogelijke variaties in gevoeligheid van de neuromusculaire overgang, is het in het bijzonder bij pasgeborenen en waarschijnlijk ook bij zuigelingen tot 4 maanden oud aan te bevelen om initieel een testdosis van 10-20 microgram vecuroniumbromide per kg lichaamsgewicht toe te dienen, en vervolgens aanvullende doses toe te dienen tot 90 tot 95% depressie van de spierspasmerepons wordt verkregen. Bij chirurgie bij pasgeborenen dient een dosis van 100 microgram/kg niet te worden overschreden.

Voor oudere zuigelingen (5-23 maanden) geldt dezelfde doseringsvereiste als bij volwassenen. Aangezien de aanvangstijd van vecuronium bij deze patiënten echter aanzienlijk korter is dan bij kinderen en volwassenen, is het gebruik van hoge intubatiedoses in het algemeen niet vereist om het vroeg optreden van goede intubatiecondities te bereiken.

De werkingsduur en hersteltijd van vecuronium zijn bij pasgeborenen en zuigelingen langer dan bij kinderen en volwassenen. Onderhoudsdoses zijn daarom minder frequent vereist (zie ook 'Pediatische patiënten' in rubriek 5.1).

#### Premature neonaten

Er zijn onvoldoende gegevens om het doseringsadvies voor gebruik van vecuroniumbromide bij premature neonaten te ondersteunen.

#### Continue infusie bij pediatische patiënten

Er zijn onvoldoende gegevens over continue infusie van vecuronium bij pediatische patiënten. Daarom kan er geen doseringsadvies worden gegeven.

#### Wijze van toediening

Vecuronium dient te worden toegediend na reconstitutie. Vecuronium wordt intraveneus toegediend, als een bolusinjectie of als een continue infuus (zie ook rubriek 6.6).

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor het bromide-ion of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Monitoring van de ademhalingsfunctie tijdens herstel

Aangezien vecuronium paralyse van de ademhalingsspieren veroorzaakt, is het noodzakelijk dat patiënten na toediening mechanisch beademd blijven totdat de spontane ademhaling voldoende is hersteld.

#### Restcurarisatie

Net als bij andere neuromusculair blokkerende stoffen, is voor vecuronium restcurarisatie gerapporteerd. Om complicaties voortvloeiend uit restcurarisatie te voorkomen, wordt aanbevolen om pas te extuberen nadat de patiënt voldoende is hersteld van het neuromusculaire blok. Andere factoren die restcurarisatie zouden kunnen veroorzaken na extubatie in de postoperatieve fase (zoals geneesmiddeleninteracties of conditie van de patiënt) dienen ook in overweging te worden genomen. Indien dit geen onderdeel is van de standaard klinische praktijk, dient het gebruik van een antagonist in overweging genomen te worden, vooral in die gevallen waar de kans groter is dat restcurarisatie zal optreden.

#### Overgevoelighedsreacties

Er zijn hoge percentages kruisgevoeligheid tussen neuromusculair blokkerende stoffen gemeld. Daarom dient, waar mogelijk, vóór toediening van vecuronium, overgevoeligheid voor andere neuromusculair blokkerende stoffen te worden uitgesloten. Vecuronium dient bij gevoelige patiënten alleen te worden gebruikt wanneer het absoluut noodzakelijk is. Patiënten die een overgevoelighedsreactie krijgen onder algehele narcose, moeten vervolgens worden getest op overgevoeligheid voor andere neuromusculair blokkerende stoffen.

#### Vagale reacties

Daar vecuronium bij de gebruikelijke klinische dosering geen cardiovasculaire effecten heeft, is het niet van invloed op de bradycardie die veroorzaakt kan worden door het gebruik van sommige typen anesthetica en opiaten of door vagale reflexen die optreden tijdens de chirurgische ingreep. Daarom kan het van belang zijn het gebruik en/of de dosering van vagolytische stoffen, zoals atropine, als premedicatie of bij de inductie van de anesthesie te heroverwegen voor chirurgische ingrepen waar het risico op vagale reflexen hoger is (zoals operaties waarbij anesthetica worden toegediend waarvan bekend is dat ze een vagaal stimulerend effect veroorzaken, en bijv. bij oftalmische, abdominale of anorectale ingrepen, etc.).

#### Gebruik op de Intensive Care (ICU)

In het algemeen wordt, na langdurig gebruik van neuromusculair blokkerende stoffen op de Intensive Care, verlengde paralyse en/of spierzwakte gemeld. Om een mogelijke verlenging van de neuromusculaire blokkade en/of overdosering te helpen voorkomen, wordt sterk aanbevolen de neuromusculaire overdracht te monitoren gedurende het gebruik van neuromusculair blokkerende middelen. Daarnaast dient adequate analgesie en sedatie te worden toegediend aan de patiënten. Bovendien dienen de doseringen van de spierverslappers op basis van het effect bij de individuele patiënt te worden aangepast door of onder toezicht van een ervaren arts die bekend is met de werking van deze middelen en met geschikte neuromusculaire monitortechnieken.

Na langdurige toediening van niet-depolariserende neuromusculair blokkerende stoffen op de Intensive Care in combinatie met corticosteroidtherapie is regelmatig myopathie gemeld. Daarom moet voor de patiënten die zowel neuromusculair blokkerende stoffen als corticosteroiden toegediend krijgen, de gebruiksperiode van de neuromusculair blokkerende stof zoveel mogelijk beperkt worden.

**De volgende aandoeningen kunnen de farmacokinetiek en/of farmacodynamiek van vecuronium wijzigen.**

#### Aandoeningen van de lever en/of de galwegen en nierinsufficiëntie

Omdat vecuronium in de gal en urine wordt uitgescheiden, dient het voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een klinisch significante lever- en/of galaandoening en/of nierinsufficiëntie. In deze patiëntengroepen is een verlengde werkingsduur waargenomen, vooral wanneer hoge doses

vecuronium (200 microgram per kg lichaamsgewicht) werden toegediend aan patiënten met leverziekten.

#### Verlengde circulatietijd

Aandoeningen die gepaard gaan met een verlengde circulatietijd, zoals cardiovasculaire aandoeningen, hogere leeftijd of oedeemvorming met een stijging van het distributievolume als gevolg, kunnen bijdragen aan een toename van de aanvangstijd van het neuromusculaire blok. De werkingsduur kan ook verlengd zijn vanwege een verlaagde plasmaklaring.

#### Neuromusculaire aandoeningen

Net als andere neuromusculair blokkerende stoffen, dient vecuronium slechts met uiterste voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met neuromusculaire aandoeningen of na poliomyelitis, aangezien de respons op neuromusculair blokkerende stoffen bij deze patiënten sterk gewijzigd kan zijn. Ook de mate van deze wijziging kan sterk variëren. Bij patiënten met myasthenia gravis of het Lambert-Eaton myasthen syndroom, kunnen kleine doses vecuronium een sterke werking hebben, en moet vecuronium op geleide van de respons worden getitreerd.

#### Hypothermie

Bij operaties waarbij hypothermie wordt toegepast, is het neuromusculair blokkerende effect van vecuronium verhoogd en de werkingsduur verlengd.

#### Obesitas

Net als andere neuromusculair blokkerende stoffen kan vecuronium een verlengde werkingsduur en een verlengd spontaan herstel geven bij obese patiënten, wanneer de toegediende doses op basis van werkelijk lichaamsgewicht werden berekend.

#### Brandwonden

Het is bekend dat patiënten met brandwonden resistentie tegen niet-depolariserende spierverslappers ontwikkelen. Het wordt aanbevolen de dosis op geleide van de respons te titreren.

#### Overige aandoeningen die het effect van vecuronium kunnen versterken, zijn:

Hypokaliëmie (bijvoorbeeld na ernstig braken, diarree, behandeling met diuretica), hypermagnesiëmie, hypocalciëmie (na omvangrijke transfusies), hypoproteïnemie, dehydratie, acidosis, hypercapnie, cachexie. Ernstige verstoringen van het elektrolytengehalte, afwijkingen van de pH van het bloed of dehydratie zouden daarom waar mogelijk dienen te worden gecorrigeerd.

Op basis van preklinische bevindingen kan vecuronium een afname van de partiële tromboplastinetijd en de protrombinetijd teweegbrengen, net als pancuroniumbromide, d-tubocurarine of andere niet-depolariserende neuromusculair blokkerende stoffen.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Van de volgende geneesmiddelen is aangetoond dat ze de intensiteit en/of duur van de werking van niet-depolariserende neuromusculair blokkerende stoffen kunnen beïnvloeden:

#### **Effect van andere geneesmiddelen op vecuronium**

##### Versterkt effect

Gehalogeneerde inhalatie-anesthetica versterken het neuromusculaire blok van vecuronium. Het effect wordt pas duidelijk bij onderhoudsdosering (zie ook rubriek 4.2). Ook de opheffing van de blokkade met cholinesteraseremmers kan geremd zijn.

Na intubatie met suxamethonium (zie rubriek 4.2).

Langdurig gelijktijdig gebruik van corticosteroiden en vecuronium op de Intensive Care kan resulteren in een verlengd neuromusculair blok of myopathie (zie ook rubriek 4.4 en 4.8).

Andere geneesmiddelen:

- antibiotica: aminoglycoside-, lincosamide- en polypeptide-antibiotica, acylaminopenicilline-antibiotica
- diuretica, kinidine, magnesiumzouten, calciumantagonisten, lithiumzouten, cimetidine, lidocaïne en acute toediening van fenytoïne of  $\beta$ -receptor blokkerende stoffen.

Recurarisatie is gemeld na postoperatieve toediening van:

- aminoglycoside-, lincosamide-, polypeptide- en acylamino-penicilline-antibiotica, kinidine en magnesiumzouten (zie rubriek 4.4).

#### Verminderd effect

- voorafgaande chronische toediening van fenytoïne of carbamazepine
- calciumchloride, kaliumchloride.

#### Variabel effect

Toediening van andere niet-depolariserende neuromusculaire blokkerende stoffen in combinatie met vecuronium kan een versterking of vermindering van het neuromusculaire blok geven, afhankelijk van de volgorde van toediening en welke neuromusculair blokkerende stof gebruikt wordt.

Suxamethonium kan tot versterking of verzwakking van de neuromusculair blokkerende werking van vecuronium leiden, indien het wordt gegeven na toediening van vecuronium.

### **Effect van vecuronium op andere geneesmiddelen**

#### Effect van vecuronium op lidocaïne

Vecuronium in combinatie met lidocaïne kan resulteren in een snellere werkingsaanvang van lidocaïne.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vruchtbaarheid

Dierproeven lieten geen effect op de vruchtbaarheid zien.

#### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van vecuronium tijdens de zwangerschap bij dier of mens om mogelijke foetale schade te beoordelen. Vecuronium mag uitsluitend tijdens de zwangerschap worden toegediend indien de behandelend arts beslist dat de voordelen opwegen tegen de risico's.

#### Opmerking

De opheffing van het door vecuronium teweeggebrachte neuromusculaire blok kan worden geremd of onbevredigend zijn bij patiënten die magnesiumsulfaat krijgen voor een zwangerschapstoxicose, omdat magnesiumzouten de neuromusculaire blokkade verhogen. Bij patiënten die magnesiumsulfaat krijgen, moet de dosis vecuronium dus worden verlaagd en zorgvuldig worden getitreerd op geleide van de spierspasmerespons.

#### Sectio caesarea

In klinische studies met doses tot 100 microgram vecuronium/kg is de veiligheid van vecuronium aangetoond voor het gebruik bij sectio caesarea. Bij sectio caesarea dient een dosis van 100 microgram/kg niet te worden overschreden.

In verscheidene klinische studies veroorzaakte vecuronium geen wijzigingen van de Apgar-scores, de spiertonus of de cardio-respiratoire adaptatie van de pasgeborene. Bij analyse van navelstrengbloed is gebleken dat vecuronium slechts in zeer beperkte mate de placenta passeert en dat dit niet tot klinische bijwerkingen bij de pasgeborene leidt.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of vecuroniumbromide in de moedermelk wordt uitgescheiden. De uitscheiding van vecuroniumbromide in de moedermelk is niet onderzocht bij dieren. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden voortgezet/gestaakt of dat de behandeling met vecuroniumbromide moet worden voortgezet/gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van vecuroniumbromide-behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Omdat vecuronium als aanvulling bij algemene anesthesie wordt gebruikt, moeten de voorzorgsmaatregelen worden genomen die gebruikelijk zijn na algemene anesthesie voor ambulante patiënten.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen (ADR's) zijn zeldzaam (<1/1.000). Tot de meest voorkomende bijwerkingen behoren veranderingen in vitale functies en verlengd neuromusculair blok. De meest frequent gerapporteerde bijwerking gedurende postmarketingsurveillance is 'anafylactische en anafylactoïde reacties' en verwante symptomen (rapportagefrequentie <1/100.000). Zie ook de toelichting onder tabel 1.

**Tabel 1**

Bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie, met de meest frequente eerst, en met de volgende conventie: soms/zelden (<1/100, >1/10.000), zeer zelden (<1/10.000).

MedDRA Systeem/orgaanklassen	Voorkeursterm <sup>1</sup>	
	Soms/zelden (<1/100, >1/10.000)	Zeer zelden (<1/10.000)
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid
		Anafylactische reactie
		Anafylactoïde reactie
		Anafylactische shock
		Anafylactoïde shock
Zenuwstelselaandoeningen		Slappe paralyse
Hartaandoeningen	Tachycardie	
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Circulatoire collaps en shock
		Blozen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Bronchospasme
Huid- en onderhuidaandoeningen		Angioneurotisch oedeem
		Urticaria
		Huiduitslag
		Erythemateuze huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierzwakte <sup>2</sup>
		Steroidmyopathie <sup>2</sup>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Geneesmiddel ineffectief	Oedeem van het gezicht
	Verlaagd geneesmiddeleffect / verlaagde therapeutische respons	Pijn op de plaats van injectie
	Verhoogd geneesmiddeleffect /	Reactie op de plaats van de

	verhoogde therapeutische respons	injectie
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Verlengd neuromusculair blok	Luchtwegcomplicatie van anesthesie
	Vertraagd herstel van anesthesie	
MedDRA versie 8.0		

<sup>1</sup> Frequenties zijn geschat op basis van postmarketingsurveillancemeldingen en gegevens uit de algemene literatuur.

<sup>2</sup> Na langdurig gebruik op de Intensive Care.

### Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

#### *Verlengd neuromusculair blok*

De meest frequente bijwerking voor niet-depolariserende neuromusculair blokkerende stoffen als klasse bestaat uit een langer dan noodzakelijke verlenging van de farmacologische werking van het geneesmiddel. Dit kan variëren van skeletspierzwakte tot diepe en verlengde skeletspierverlamming resulterend in respiratoire insufficiëntie of apneu. Een paar gevallen van myopathie zijn gemeld nadat vecuronium op de Intensive Care was gebruikt in combinatie met corticosteroiden (zie rubriek 4.4).

#### *Anafylactische reacties*

Ernstige anafylactische reacties op neuromusculair blokkerende stoffen, inclusief vecuronium, komen uiterst zelden voor, maar zijn wel gerapporteerd. Anafylactische/anafylactoïde reacties bestaan gewoonlijk uit verschillende symptomen, zoals bronchospasme, cardiovasculaire veranderingen (bijv. hypotensie, tachycardie, circulatoire collaps – shock), en huidveranderingen (bijv. angio-oedeem, urticaria). Deze reacties hadden in sommige gevallen een fatale afloop. Gezien de mogelijke ernst van die reacties moet er altijd van worden uitgegaan dat ze kunnen optreden, en moeten de nodige voorzorgsmaatregelen worden genomen.

#### *Histamineafgifte en histaminoïde reacties*

Aangezien bekend is dat neuromusculair blokkerende stoffen het vrijkomen van histamine kunnen veroorzaken, zowel lokaal op de injectieplaats als systemisch, dient men bij de toediening van deze geneesmiddelen steeds bedacht te zijn op het mogelijk optreden van jeuk en erytheem op de plaats van de injectie en/of van gegeneraliseerde histaminoïde (anafylactoïde) reacties (zie ook anafylactische reacties hierboven).

Experimentele studies waarbij vecuronium intradermaal werd geïnjecteerd, toonden aan dat deze stof slechts een gering vermogen heeft om lokale histamineafgifte te induceren. In gecontroleerde studies bij de mens kon geen significante verhoging van de histamine-plasmaspiegel worden aangetoond na intraveneuze toediening van vecuronium. Desondanks zijn tijdens het gebruik van vecuronium op grote schaal enkele zeldzame gevallen van dergelijke reacties gemeld.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

In geval van overdosering en verlengde neuromusculaire blokkade, moet de patiënt beademd en geseedeerd blijven. In deze situatie zijn er twee mogelijkheden om de neuromusculaire blokkade om te keren: (1) sugammadex kan worden gebruikt om een intens en diep blok op te heffen. De dosis sugammadex die moet worden toegediend, hangt af van de mate van het neuromusculaire blok.



Gebruik van sugammadex voor het opheffen van een door vecuronium veroorzaakte blokkade wordt alleen aanbevolen voor gebruik bij volwassenen. (2) Een acetylcholinesteraseremmer (bijvoorbeeld neostigmine, edrofonium, pyridostigmine) kan worden gebruikt zodra spontaan herstel begint op te treden en moet in adequate doses worden toegediend. Indien toediening van een cholinesteraseremmer de neuromusculaire effecten van vecuronium niet opheft, dient de beademing te worden voortgezet totdat de spontane ademhaling is hersteld. Herhaalde toediening van een cholinesteraseremmer kan gevaarlijk zijn.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: spierverslappers, perifeer werkende stoffen, ATC-code: MO3AC03.

#### Werkingsmechanisme

Vecuronium (vecuroniumbromide) is een niet-depolariserende neuromusculair blokkerende stof, met als chemische structuur het aminosteroid 1-(3 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diacetoxy-2 $\beta$  piperidino-5 $\alpha$  - androstaan-16 $\beta$ -yl)-1 methylpiperidinium bromide.

Vecuronium blokkeert het transmissieproces tussen het uiteinde van de motorische zenuwen en de dwarsgestreepte spieren door binding, competitief met acetylcholine, aan de nicotinereceptoren gelokaliseerd ter hoogte van de motorische eindplaatjes in de dwarsgestreepte spieren.

In tegenstelling tot depolariserende neuromusculair blokkerende stoffen, zoals suxamethonium, veroorzaakt vecuronium geen spierfasciculaties.

#### Farmacodynamische effecten

Binnen het klinisch doseringsbereik blokkeert vecuronium de sympathische nicotinereceptoren niet, en oefent op die manier geen ganglionblokkerende werking uit. Daarnaast blokkeert vecuronium binnen dit doseringsbereik de parasymphatische muscarinereceptoren niet, en oefent op die manier geen vagolytische activiteit uit.

#### *Tracheale intubatie*

Binnen 90 tot 120 seconden na intraveneuze toediening van een dosis van 80 tot 100 microgram vecuroniumbromide per kg lichaamsgewicht worden goede tot uitstekende condities voor tracheale intubatie bereikt. Binnen 3 tot 4 minuten na toediening van deze doseringen wordt een algemene spierverslapping bereikt die geschikt is voor elk type chirurgische ingreep. De werkingsduur tot herstel van een spierspasmepierspasmecontrolewaarde tot 25% (klinische werkingsduur) is bij deze dosering 24 tot 60 minuten. De tijdsduur tot herstel van een spierspasmecontrolewaarde tot 95% na deze dosis is ongeveer 60 tot 80 minuten. Een hogere dosis vecuronium verkort de aanvangstijd tot de maximale blokkade en verlengt de werkingsduur.

#### *Continu intraveneus infuus*

Wanneer vecuronium door middel van continue intraveneuze infusie wordt toegediend, kan een steady-state neuromusculaire blokkade van 90% worden onderhouden spierspasmemet een constante infusiesnelheid en zonder klinisch significante toename van de hersteltijd van het neuromusculair blokspierspasm na het stoppen van het infuus.

Vecuronium heeft geen cumulatieve effecten, indien onderhoudsdoses worden toegediend wanneer de spierspasmrespons zich tot 25% van de controlewaarde heeft hersteld. Hierdoor kunnen meerdere onderhoudsdoses opeenvolgend worden toegediend.

Door de hierboven vermelde eigenschappen kan vecuronium zowel tijdens kortstondige, middellange als langdurige chirurgische ingrepen worden gebruikt.

#### *Opheffing van neuromusculair blok*

Toediening van acetylcholinesteraseremmers, zoals neostigmine, pyridostigmine of edrofonium, antagoneert de werking van vecuronium.

#### Pediatrische patiënten

##### *Pasgeborenen en zuigelingen*

De ED<sub>95</sub> dosis van vecuroniumbromide onder evenwichtige anesthesie is bij pasgeborenen en zuigelingen ongeveer gelijk aan die bij volwassenen (ongeveer 47 microgram/kg lichaamsgewicht).

De aanvangstijd met vecuroniumbromide is bij pasgeborenen en zuigelingen aanzienlijk korter dan bij kinderen en volwassenen, wat waarschijnlijk veroorzaakt wordt door de kortere circulatietijd en het relatief grotere hartdebiet. Ook een grotere gevoeligheid van de neuromusculaire overgang voor de werking van neuromusculair blokkerende stoffen kan bijdragen tot de kortere aanvangstijd bij deze patiënten.

De werkingsduur en de hersteltijd van vecuroniumbromide zijn bij pasgeborenen en zuigelingen langer dan bij volwassenen. Onderhoudsdoses vecuroniumbromide dienen daarom bij pasgeborenen en zuigelingen minder frequent te worden toegediend.

##### *Kinderen*

De ED<sub>95</sub> dosis vecuronium bleek bij kinderen onder evenwichtige anesthesie hoger te zijn dan bij volwassenen (respectievelijk 81 versus 43 microgram/kg lichaamsgewicht). Bij kinderen zijn de werkingsduur en de hersteltijd in het algemeen 30% respectievelijk 20-30% korter dan bij volwassenen.

Net als bij volwassenen komen geen cumulatieve effecten voor bij toediening van herhaalde onderhoudsdoses aan pediatrie patiënten, indien deze doses ongeveer een kwart van de initiële dosis bedragen en gegeven worden wanneer de spierspasmerepons zich tot 25% van de controlewaarde heeft hersteld.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Distributie

Na intraveneuze toediening van 100-150 microgram/kg vecuronium bedraagt de halfwaardetijd van vecuronium tijdens de distributiefase ongeveer 1,2-1,4 minuten.

Vecuronium wordt hoofdzakelijk verdeeld in het extracellulaire vloeistofcompartiment. Het distributievolume bij steady-state-condities bedraagt 0,18-0,51 l.kg<sup>-1</sup> bij volwassen patiënten.

De plasmaklaring van vecuronium bedraagt 3,0-6,4 ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>. De eliminatie-halfwaardetijd in plasma is 36-117 minuten.

#### Biotransformatie

Vecuronium wordt slechts in een relatief geringe mate gemetaboliseerd. Bij de mens wordt een 3-hydroxyderivaat gevormd in de lever, dat een ongeveer 50% minder sterke neuromusculair blokkerende werking heeft dan vecuronium. Bij patiënten zonder nier- of leverinsufficiëntie is de plasmaconcentratie van dit derivaat onder de detectielimiet en draagt deze niet bij tot het neuromusculaire blok dat optreedt na toediening van vecuronium.

#### Eliminatie

De eliminatie geschiedt voor het grootste deel via de gal. Geschat wordt, dat binnen 24 uur na intraveneuze toediening 40 tot 60% van de toegediende dosis vecuronium als monoquaternaire

verbindingen in de gal wordt uitgescheiden. Ongeveer 95% van deze monoquaternaire verbindingen is onveranderd vecuronium en minder dan 5% is 3-hydroxyvecuronium. Bij patiënten met een lever- en/of galwegaandoening werd een verlengde werkingsduur waargenomen, waarschijnlijk door een verlaagde klaring, wat leidde tot een verhoogde eliminatie-halfwaardetijd.

Eliminatie via de nieren is relatief gering. De hoeveelheid monoquaternaire verbindingen die in de urine wordt uitgescheiden, verzameld door middel van een intravesicale katheter gedurende 24 uur na toediening van vecuronium, bedraagt 20-30% van de toegediende dosis. Bij patiënten met nierinsufficiëntie kan de werkingsduur verlengd zijn, waarschijnlijk door een verhoogde gevoeligheid voor vecuronium; dit kan echter ook het resultaat zijn van een verlaagde plasmaklaring.

#### Pediatrische patiënten

Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens voor vecuronium bij pediatrische patiënten. Na intraveneuze toediening is de plasmaklaring van vecuronium vergelijkbaar bij pasgeborenen, zuigelingen en kinderen ( $2,8-9,0 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) en verschilt niet van de klaring bij volwassenen. Het steady-state distributievolume ( $V_{dss}$ ) is vergelijkbaar bij zuigelingen en volwassen patiënten (0,29-0,43 l/kg), terwijl het enigszins lager is bij kinderen (0,13-0,32 l/kg).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Vecuroniumbromide vertoonde geen genotoxische, embryotoxische of teratogene effecten. Uit toxiciteitsstudies waarbij eenmalige of herhaalde doses werden toegediend aan ratten, honden en katten, bleken geen speciale gevaren voor de mens.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Citroenzuur anhydraat  
Dinatriumfosfaat anhydraat  
Mannitol (E421)  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)  
Fosforzuur, geconcentreerd (voor pH-aanpassing).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Net zoals het geval is voor vele andere geneesmiddelen, is vecuronium onverenigbaar met thiopental.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

Indien vecuronium wordt toegediend via dezelfde infuuslijn die ook voor andere geneesmiddelen wordt gebruikt, is het van belang dat deze infuuslijn voldoende wordt gespoeld (bijvoorbeeld met 0,9% NaCl) tussen toediening van vecuronium en geneesmiddelen waarvoor onverenigbaarheid met vecuronium is aangetoond of waarvoor verenigbaarheid met vecuronium niet is vastgesteld.

### **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopende injectieflacon: 18 maanden

Na eerste opening: De chemische en fysische 'in-use' (d.w.z. na reconstitutie) stabiliteit is aangetoond voor een duur van 24 uur bij 15 tot 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de 'in-use' bewaartijden en de bewaarcondities voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze mogen normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

Gebruik vecuronium niet wanneer de oplossing na reconstitutie deeltjes bevat of niet helder is.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Vecuronium SUN 10 mg, poeder voor oplossing voor injectie en intraveneuze infusie wordt geleverd in 10 ml kleurloze buisvormige glazen injectieflacons met een grijze broombutyl rubber stop, verzegeld met een aluminium flip-off verzegeling met een rood lipje.

Vecuronium SUN 10 mg, poeder voor oplossing voor injectie en intraveneuze infusie wordt geleverd in verpakkingen met 1, 4, 10 en 20 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

##### Reconstitutie

Door toevoeging van 5 ml water voor injecties wordt een oplossing met pH 4 en een osmolaliteit van 200 mOsm/kg verkregen die 2 mg vecuroniumbromide per ml bevat (2 mg/ml), elke injectieflacon bevat 10 mg vecuroniumbromide, equivalent aan 8,75 mg vecuronium.

Om een oplossing met een lagere concentratie te krijgen, kan Vecuronium SUN ook gereconstitueerd worden met een hoeveelheid van maximaal 10 ml van de volgende infusievloeistoffen:

- 5% glucose injectievloeistof
- 0,9% natriumchloride injectievloeistof
- Ringer's lactaatoplossing
- Ringer's lactaat-oplossing en 5% glucose
- 5% glucose en 0,9% natriumchloride-injectie
- water voor injecties.

##### Verenigbaarheid

Wanneer Vecuronium SUN wordt gereconstitueerd met water voor injecties, kan de verkregen oplossing met de volgende infusievloeistoffen, verpakt in PVC of glas, worden vermengd tot een verdunning tot 40 mg/liter:

- 0,9% NaCl-oplossing
- 5% glucoseoplossing
- Ringer's oplossing
- Ringer's glucose.

De bovengenoemde gereconstitueerde oplossing kan ook in de lijn van een lopend infuus met de volgende vloeistoffen worden gespoten:

- Ringer's lactaatoplossing
- Ringer's lactaat-oplossing en 5% glucose
- 5% glucose en 0,9% natriumchloride-oplossing
- haemaccel
- 5% dextran-40 in 0,9% natriumchloride
- water voor injecties.

Er zijn geen studies naar de verenigbaarheid met andere infusievloeistoffen uitgevoerd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 118278

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 februari 2017  
Datum van laatste verlenging: 1 september 2021

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 9 januari 2021