

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pancuroniumbromid Rotexmedica 2 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 2 mg Pancuroniumbromid.

Jede Ampulle zu 2 ml Injektionslösung enthält 4 mg Pancuroniumbromid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Muskelrelaxierung einschließlich Präcurarisierung im Rahmen der Allgemeinanästhesie.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Wie andere Muskelrelaxanzien sollte **Pancuroniumbromid Rotexmedica** nur von erfahrenen Ärzten, die mit der Wirkung und Anwendung dieser Arzneimittel vertraut sind, angewendet werden.

Wie bei anderen Muskelrelaxanzien sollte die Dosis von **Pancuroniumbromid Rotexmedica** auf jeden Patienten individuell abgestimmt werden. Bei Festlegung der Dosis sollte die Art der Anästhesie, die voraussichtliche Dauer des operativen Eingriffes, die Art der Sedierung, die erwartete Dauer der künstlichen Beatmung, die möglichen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und der Zustand des Patienten berücksichtigt werden.

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 Pancuroniumbromid. Dieser Streuung ist durch Dosisfindung mittels Nervenstimulator angemessen Rechnung zu tragen.

Falls hierzu die Möglichkeit nicht besteht, sind die nachfolgenden Dosierungsempfehlungen als allgemeine Richtlinie für Erwachsene und Kinder zu verstehen:

Endotracheale Intubation und anschließende Operation:

Nach i.v. Anwendung von 0,1 mg/kg KG (zweifache ED_{95}) entwickeln sich in 90–120 sec klinisch ausreichende Intubationsbedingungen, bei 0,08 mg/kg KG in 120–180 sec.

Eine vollständige neuromuskuläre Blockade ist nach 2–4 bzw. 4–6 min zu erwarten. Die WD_{25}^2 beträgt danach 100 bzw. 75 min.

Erhaltungsdosis:

Durch Gabe von 0,01–0,02 mg/kg KG im Abstand von 30–45 min kann die vollständige neuromuskuläre Blockade aufrechterhalten werden.

halten werden.

Präcurarisierung:

Zur Vermeidung des Auslösens von Muskelkontraktionen durch Suxamethoniumhalogenid oder zur Verkürzung der Anschlagzeit³ von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien kann die Vorgabe von 0,01–0,02 mg Pancuroniumbromid/kg KG indiziert sein.

Eine Dosisreduktion kann erforderlich sein bei:

- Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4)
- Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.4)
- adipösen und sehr alten Patienten
- gleichzeitiger Anwendung von Inhalationsanästhetika
- operativen Eingriffen in Hypothermie
- vorheriger Gabe von Suxamethonium (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

Mit einem erhöhten Bedarf an Pancuroniumbromid ist zu rechnen bei:

- Patienten mit Verbrennungen, Hypergammaglobulinämie oder Lebererkrankungen (siehe Abschnitt 4.4)

¹ ED_{95} : Effektive Dosis, bei der eine 95%ige neuromuskuläre Blockade erzielt wird

² WD_{25} : Wirkdauer vom Injektionsbeginn bis zur 25%igen Erholung der neuromuskulären Blockade

³Anschlagzeit: Zeit vom Beginn der Injektion bis zur maximalen Wirkung

Kinder und Jugendliche:

Der Dosisbedarf für Neugeborene (0–1 Monat) und Säuglinge (28 Tage–12 Monate) entspricht dem des Erwachsenen. Aufgrund der interindividuell unterschiedlichen Empfindlichkeit gegenüber nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien empfiehlt sich bei Neugeborenen eine initiale Testdosis von 0,01–0,02 mg/kg. Kinder zwischen 1 und 14 Jahren benötigen ca. 25 % höhere Dosierungen.

Ältere Patienten (Personen ab 65 Jahre):

Im hohen Alter muss mit einer Verlängerung der Wirkdauer gerechnet werden. Ursache ist die Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit durch die im Alter reduzierte Nierenfunktion.

Art der Anwendung:

Pancuroniumbromid Rotexmedica wird ausschließlich intravenös appliziert. Die Injektion sollte entweder langsam zur laufenden Infusion oder als Dauerinfusion erfolgen.

Pancuroniumbromid Rotexmedica kann mit 0,9%iger Kochsalzlösung, 5%iger Glukoselösung und Ringer-Laktat-Lösung gemischt werden. Die Verabreichung sollte unmittelbar nach dem Mischen beginnen.

4.3 Gegenanzeigen

- Unmöglichkeit der künstlichen Beatmung
- Überempfindlichkeit gegen Pancuronium, Bromid oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Pancuroniumbromid Rotexmedica darf nur von Ärzten angewendet werden, die mit der Anwendung neuromuskulär hemmender Arzneimittel vertraut sind. Weitere Voraussetzung für die Anwendung von Pancuroniumbromid ist die Möglichkeit zur künstlichen Beatmung.

Pancuronium lähmt die Atem- und Skelettmuskulatur, ohne das Bewusstsein zu beeinträchtigen. Deshalb darf Pancuroniumbromid erst nach Gabe hypnotisch wirkender Pharmaka angewendet werden. Ein Antidot sollte unmittelbar zur Verfügung stehen.

Die neuromuskuläre Funktion sollte intraoperativ mittels eines Nervenstimulators (siehe Abschnitt 5.2) überwacht werden. Die Dosierung kann so den operativen Erfordernissen genau angepasst und das Risiko einer Überdosierung minimal gehalten werden, insbesondere bei neuromuskulären Erkrankungen, bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen sowie bei allen Erkrankungen, die den Arzneistoffwechsel beeinflussen.

Nach Verabreichung von Muskelrelaxanzien können anaphylaktische Reaktionen auftreten. Es sollten stets Vorichtsmaßnahmen zur Behandlung derartiger Reaktionen getroffen werden, insbesondere wenn bereits früher anaphylaktische Reaktionen auf Muskelrelaxanzien aufgetreten sind, da über allergische Kreuzreaktionen bei Muskelrelaxanzien berichtet wurden.

Nach vorheriger Gabe von Suxamethonium zur Intubation sollte vor Gabe von Pancuroniumbromid zunächst eine Erholung auf 25 % der neuromuskulären Blockade abgewartet werden.

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

Erkrankungen der Leber und Niere

Bei einer Lebererkrankung besteht die Möglichkeit eines langsamen Wirkungseintritts, eines höheren Gesamtdosisbedarfs sowie einer Verlängerung der neuromuskulären Blockade und der Erholungszeit.

Da die Elimination von Pancuronium überwiegend renal erfolgt, ist bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer verlängerten Wirkungsdauer zu rechnen.

Die Antagonisierung der muskelrelaxierenden Wirkung von Pancuronium durch Neostigmin (in Kombination mit Atropin) kann bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen erschwert oder unmöglich sein.

Verlängerte Kreislaufzeit

Erkrankungen, die mit einer verlängerten Kreislaufzeit einhergehen, (z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen, hohes Alter oder Ödemstatus mit einem vergrößerten Verteilungsvolumen), können zu einer Verlängerung der Anschlagzeit führen.

Neuromuskuläre Erkrankungen

Pancuroniumbromid sollte bei allen Erkrankungen des neuromuskulären Systems mit größter Vorsicht eingesetzt werden, da bei

diesen Patienten Ausmaß und Art der Reaktion auf neuromuskulär blockierende Substanzen erheblich verändert sein kann.

Bei Patienten mit Myasthenia gravis oder Eaton-Lambert-Syndrom (auch wenn diese klinisch noch nicht manifest sind) können die im Rahmen der Präcurarisierung applizierten normalerweise nur unterschwellig wirksamen Dosen von Pancuroniumbromid eine vollständige Lähmung der Skelettmuskulatur bewirken.

Tachykardie

Bei Patienten, bei denen eine Tachykardie vermieden werden sollte (z. B. bei kardiovaskulären Erkrankungen), darf Pancuroniumbromid nur niedrig dosiert werden.

Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes

Schwere Elektrolytstörungen und Störungen des Säure-Basen-Haushaltes sollten, wenn möglich, vor Anwendung von Pancuroniumbromid ausgeglichen werden. Hypokaliämie (z. B. nach starkem Erbrechen, Diarrhoe und Therapie mit Diuretika), Hypokalziämie (z. B. nach Massivtransfusionen), Hypermagnesiämie oder (respiratorische) Azidose können zu einer Verstärkung der neuromuskulären Blockade führen.

Hypothermie

Bei chirurgischen Eingriffen unter Hypothermie ist die neuromuskuläre Blockade von Pancuronium verstärkt und die Wirkungsdauer verlängert.

Verbrennungen

Patienten mit Verbrennungen entwickeln eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Pancuronium und anderen nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien (unter anderem auch durch eine Zunahme der Acetylcholin-Rezeptoren).

Pancuroniumbromid Rotexmedica 2 mg/ml Infusionslösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Steigerung der Wirkung von Pancuronium

- Inhalationsnarkotika (z. B. Halothan, Isofluran, Enfluran, Sevofluran, Desfluran)
- Ketamin, Etomidate und anderen nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien
- Benzodiazepine,
- Antibiotika (insbesondere durch Aminoglykoside, Polymyxine, Tetrazykline und Lincosamide)
- Magnesiumsalze
- Lithiumsalze
- Kalziumkanal-Blocker.

– Nach vorheriger Gabe von Suxamethonium kann die Anschlagzeit verkürzt, die Wirkung verstärkt oder die Wirkdauer von Pancuronium verlängert sein.

Abschwächung der Wirkung von Pancuronium

- Durch Cholinesterasehemmer (z. B. Neostigmin, Pyridostigmin) kann die Wirkung von Pancuronium abgeschwächt oder aufgehoben werden (siehe Abschnitt 4.9).

Unterschiedliche Wirkung auf Pancuronium

- Bei einer Langzeittherapie mit trizyklischen Antidepressiva (z. B. Imipramin) sollte Pancuroniumbromid wegen der Gefahr schwerer Herzrhythmusstörungen nicht gegeben werden. Das Risiko ist bei gleichzeitiger Anwendung von Halothan erhöht.
- Bei gleichzeitiger Aminophyllin-Zufuhr kann Pancuronium sehr selten (< 1/10000) eine tachykarde Rhythmusstörung auslösen. Darüber hinaus schwächt Aminophyllin vermutlich über eine verstärkte Freisetzung von Acetylcholin die Wirkung von Pancuroniumbromid ab.

Wirkung von Pancuronium auf andere Arzneimittel

- Eine vorherige Gabe von Pancuroniumbromid kann die Wirkdauer kurzwirksamer Muskelrelaxantien wie Mivacurium und Atracurium erheblich verlängern und deren Anschlagzeit verkürzen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von **Pancuroniumbromid Rotexmedica** bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zur Untersuchung der Reproduktionstoxizität sind unvollständig (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von **Pancuroniumbromid Rotexmedica** während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Falls eine Behandlung mit **Pancuroniumbromid Rotexmedica** unbedingt erforderlich ist, darf es nur kurzfristig eingesetzt werden.

Eine eventuelle Unverträglichkeit der Schwangeren gegen Muskelrelaxantien sollte vor der Narkose ausgeschlossen werden.

Der plazentare Übergang ist gering. Beim Einsatz im empfohlenen Dosisbereich bei Kaiserschnitt-Patientinnen wurden keine klinischen Auswirkungen auf das Neugeborene beobachtet.

Eine Antagonisierung der durch Pancuronium induzierten neuromuskulären Blockade kann bei Patientinnen, die Magnesiumsulfat wegen einer Schwangerschaftstoxikose erhalten, unzureichend sein, weil Magnesiumsalze eine neuromuskuläre Blockade verstärken. In solchen Fällen sollte die Dosierung reduziert werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pancuronium in die Muttermilch ausgeschieden wird. Aufgrund seiner physikochemischen Eigenschaften ist aber davon auszugehen, dass nur geringe Mengen in die Muttermilch übergehen. Da Pancuronium nach oraler Aufnahme auch kaum resorbiert wird, ist mit unerwünschten Wirkungen auf den Säugling nicht zu rechnen, wenn die Mutter nach Abklingen der Substanzwirkung das Stillen (wieder) aufnimmt.

Fertilität

Hierzu liegen keine klinischen oder präklinische Daten vor.

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

Pancuroniumbromid Rotexmedica sollte wegen der langen Wirkungsdauer nicht für Narkosen bei ambulanten Patienten gegeben werden. Nach der Gabe von **Pancuroniumbromid Rotexmedica** 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 den 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

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung mit Pancuronium beobachtet:

Erkrankungen des Immunsystems

Pancuronium kann in geringem Maße wie andere nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien auch durch Histaminfreisetzung lokale Hautreaktionen (Erythem, Juckreiz) hervorrufen.

Sehr selten: Schwere, ggf. tödliche anaphylaktische Reaktionen wie Bronchospasmus, kardiovaskuläre Reaktionen (Hypotension, Tachykardie, Kreislaufinsuffizienz/Schock) oder Hautreaktionen wie Angioödem oder Urtikaria.

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Prolongierte neuromuskuläre Blockade.

Pancuronium bewirkt dosisabhängig einen mäßigen Herzfrequenzanstieg, der von einer Zunahme des Herzzeitvolumens und des Blutdrucks begleitet wird. Oft maskieren gleichzeitig angewendete bradikard wirkende Medikamente (z. B. Opioide) diese Nebenwirkung.

Pancuronium hemmt sehr stark die unspezifische Plasmacholinesterase; die klinische Bedeutung ist unklar.

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 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. Bis zum Wiedereintritt ausreichender Spontanatmung ist eine künstliche Beatmung erforderlich. Zusätzlich kann ein Cholinesterasehemmstoff, z. B. Neostigmin (gemeinsam mit Atropin) eingesetzt werden, vorausgesetzt, es sind bereits erste motorische Anzeichen einer beginnenden Spontanatmung erkennbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskelrelaxanzien, peripher wirkende Mittel, andere quartäre Ammoniumverbindungen
 ATC-Code: M03AC01

Pancuroniumbromid Rotexmedica 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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend in unveränderter Form mit dem Urin, in etwa 5–20 % mit der Galle. In der Leber werden etwa 10–15 % durch Deacetylierung metabolisiert. Das 3-Hydroxy-Derivat hat noch eine etwa halb so starke neuromuskuläre Wirksamkeit wie die Ausgangssubstanz. Entsprechend ist bei einer Nierenfunktionsstörung mit einer verzögerten Ausscheidung und verlängerter Wirkung zu rechnen.

Die Wirkdauer der neuromuskulären Blockade wird primär durch Umverteilung im Organismus bestimmt. Die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter:

Verteilungsvolumen (ml/kg)	220–300
Eliminationshalbwertszeit (min)	110–160
Clearance(ml/kg/min)	0,8–3,0

Die neuromuskuläre Blockade ist quantifizierbar anhand der Reaktion des M. adductor pollicis auf indirekte supramaximale Reizung mittels eines Nervenstimulators. Nach intravenöser Anwendung einer Einzeldosis ($ED_{90-95}^1 = 0,05–0,07$ mg/kg KG) ergeben sich folgende Richtwerte:

Anschlagzeit ³	4–6 min
WD ₂₅ ²	28–40 min
WD ₉₀ ²	62–84 min
Erholungsindex ⁴	32 min

¹ ED_{90-95} :

Effektive Dosis, bei der eine 90–95%ige neuromuskuläre Blockade erzielt wird

²WD₂₅₍₉₀₎:

Wirkdauer vom Injektionsbeginn bis zur 25%igen (90%igen) Erholung der neuromuskulären Blockade

³Anschlagzeit:

Zeit vom Beginn der Injektion bis zur maximalen Wirkung

⁴Erholungsindex:

Erholung der neuromuskulären Blockade von 25 auf 75 % des Kontrollwertes

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den verfügbaren Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe und Genotoxizität ließen sich keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Untersuchungen zum tumor erzeugenden Potential wurden nicht durchgeführt.

Pancuroniumbromid ist unzureichend auf reproduktionstoxische Wirkungen geprüft. Am Kaninchen traten embryotoxische Effekte nach Gabe von 4 mg/kg Körpergewicht/Tag auf. Hinweise auf ein Missbildungspotential ergaben sich im Tierversuch nicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Essigsäure 99 % (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Es wird nicht empfohlen, *Pancuroniumbromid Rotexmedica 2 mg/ml Infusionslösung* mit anderen Lösungen oder Arzneimitteln in derselben Spritze oder Infusionsflasche zu mischen, außer es handelt sich um die in Abschnitt 4.2 genannten Lösungen.

Wird *Pancuroniumbromid Rotexmedica 2 mg/ml Infusionslösung* über denselben Infusionsschlauch verabreicht wie andere Arzneimittel, ist es wichtig, dass dieser Infusionsschlauch zwischen der Verabreichung von *Pancuroniumbromid Rotexmedica 2 mg/ml Infusionslösung* und der Verabreichung der anderen Arzneimittel ausreichend gespült wird (z. B. mit 0,9%iger Kochsalzlösung).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 5 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nach Anbruch Rest verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Rotexmedica GmbH Arzneimittelwerk
 Bunsenstr. 4
 22946 Trittau
 Tel. 04154/862-0
 Fax 04154/862-155
 E-Mail: info@rotexmedica.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

3000212.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27. November 2012

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt