



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pancuronium Inresa 4 mg/2 ml

Injektionslösung

Pancuroniumbromid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält:

4 mg Pancuroniumbromid

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Muskelrelaxierung einschließlich Präcurarisierung im Rahmen der Allgemeinanästhesie

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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 angemessene Rechnung zu tragen.

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

Intubation und anschließende Operation:

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

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

Repetitionsdosis:

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

Präcurarisierung:

Zur Vermeidung des Auslösens von Muskelkontraktionen durch Suxamethoniumhalogenid oder zur Verkürzung der Anschlagszeit³ von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien kann die Vorgabe von 0,01 bis 0,02 mg Pancuroniumbromid/kg KG indiziert sein.

Eine Dosisreduktion kann erforderlich sein bei:

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

Mit einem erhöhten Bedarf an Pancuronium Inresa ist zu rechnen bei:

- Patienten mit Verbrennungen, Hypergammaglobulinämie oder Lebererkrankungen (s. 4.4)

Kinder:

Der Dosisbedarf für Neugeborene (0-1 Monat) und Säuglinge (1-12 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:

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

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

4.3 Gegenanzeigen

- Unmöglichkeit der künstlichen Beatmung
- Allergische Überempfindlichkeit gegen Pancuronium, Bromid oder einen der Hilfsstoffe

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei allergischer Überempfindlichkeit gegen andere Muskelrelaxanzien darf Pancuronium Inresa nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Pancuronium Inresa darf nur von Ärzten angewendet werden, die die Methoden und Techniken der Intubation, künstlichen Beatmung und Wiederbelebung beherrschen und die mit den Wirkungen von Pancuronium Inresa vertraut sind. Weitere Voraussetzung für die Anwendung von Pancuronium Inresa ist die Möglichkeit zur künstlichen Beatmung.

Pancuronium Inresa lähmt die Atem- und Skelettmuskulatur, ohne das Bewusstsein zu beeinträchtigen. Deshalb darf Pancuronium Inresa erst nach Gabe hypnotisch

wirkender Pharmaka angewendet werden. Ein Antidot sollte unmittelbar zur Verfügung stehen.

Wie bei anderen neuromuskulären Blockern wurde auch unter Pancuronium über neuromuskuläre Restblockaden berichtet, die zu postoperativen Komplikationen führen können. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass die Anwendung neuromuskulärer Blocker während der Anästhesie mit einem erhöhten Risiko für postoperative pulmonale Komplikationen einhergehen könnte. Zur Vermeidung von Komplikationen durch neuromuskuläre Restblockaden wird die Einhaltung vor Ort geltender klinischer Praxisleitlinien empfohlen, einschließlich einer neuromuskulären Überwachung und gegebenenfalls der Anwendung von Mitteln zur Antagonisierung der neuromuskulären Blockade.

Die neuromuskuläre Funktion sollte intraoperativ mittels eines Nervenstimulators 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 vorheriger Gabe von Suxamethonium zur Intubation sollte vor Gabe von Pancuronium Inresa zunächst eine Erholung auf 25 % der neuromuskulären Blockade abgewartet werden.

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

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

Erkrankungen, die mit einer langsamen Kreislaufzeit einhergehen (z.B. Herzinsuffizienz), können zu einer Verlängerung der Anschlagszeit führen.

Pancuronium Inresa sollte bei allen Erkrankungen des neuromuskulären Systems mit größter Vorsicht eingesetzt werden, da bei diesen Patienten die Reaktion auf neuromuskulär blockierende Substanzen erheblich verändert sein kann. Ausmaß und Richtung dieser Veränderung können stark variieren.

Über Myopathie nach der Langzeitanwendung anderer nichtdepolarisierender neuromuskulärer Blocker in der Intensivmedizin in Kombination mit einer Kortikosteroid-Therapie wurde regelmäßig berichtet. Deshalb sollte bei Patienten, die sowohl neuromuskuläre Blocker als auch Korti-



kosteroide erhalten, die Anwendungsdauer der neuromuskulären Blocker so weit wie möglich beschränkt werden.

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 unter-schwellig wirksamen Dosen von Pancuronium Inresa eine vollständige Lähmung der Skelettmuskulatur bewirken.

Da die Elimination von Pancuronium Inresa überwiegend renal erfolgt, ist bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer verlängerten Wirkungs-dauer zu rechnen.

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

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

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

Pancuronium Inresa enthält Natrium, je Ampulle aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium.

Nach Anbruch Rest verwerfen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirkung von Pancuronium Inresa wird durch die Gabe von Inhalationsnarkotika (z.B. Halothan, Isofluran, Enfluran, Sevofluran, Desfluran), Ketamin, Etomidat, anderen nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien, Benzodiazepinen, Antibiotika (insbesondere durch Aminoglykoside, Polymyxine, Tetrazykline und Lincosamide), Magnesium, Lithium und Kalziumkanal-Blockern verstärkt.

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

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

Bei einer Langzeittherapie mit trizyklischen Antidepressiva (z. B. Imipramin) sollte Pancuronium Inresa wegen der Gefahr schwerer Herzrhythmusstörungen nicht gegeben werden. Das Risiko ist bei gleichzeitiger Anwendung von Halothan erhöht.

Bei gleichzeitiger Aminophyllin-Zufuhr kann Pancuronium Inresa sehr selten ($\leq 1/10.000$) eine tachykarde Rhythmusstörung auslösen. Darüber hinaus schwächt Aminophyllin vermutlich über eine verstärkte Freisetzung von Acetylcholin die Wirkung von Pancuroniumbromid ab.

Eine Vorgabe von Pancuronium Inresa kann die Wirkdauer kurzwirksamer Muskelrelaxanzien wie Mivacurium und Atracurium erheblich verlängern und deren Anschlagszeit verkürzen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft darf Pancuronium Inresa nur kurzfristig für Narkosen eingesetzt werden. Ausreichende Erfahrungen mit der Anwendung am Menschen liegen nicht vor. Eine eventuelle Unverträglichkeit der Schwangeren gegen Muskelrelaxanzien sollte vor der Narkose ausgeschlossen werden.

Eine Antagonisierung der durch Pancuronium Inresa 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.

Bei einer geburtshilflichen Narkose tritt Pancuronium nur in minimaler Menge durch die Plazenta über; klinische Auswirkungen auf das Neugeborene sind nicht beobachtet worden.

Es ist nicht bekannt, ob Pancuronium in die Muttermilch ausgeschieden wird. Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften von Pancuronium ist aber davon auszugehen, dass nur geringe Mengen in die Muttermilch übergehen. Da Pancuronium nach oraler Aufnahme kaum resorbiert wird, ist mit unerwünschten Wirkungen auf den Säugling nicht zu rechnen.

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

Pancuronium Inresa sollte wegen der langen Wirkungs-dauer nicht für Narkosen bei ambulanten Patienten gegeben werden. Nach der Gabe von Pancuronium 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 ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Erkrankungen des Immunsystems

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

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

Erkrankungen des Nervensystems

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

Selten kann es nach Anwendung von Pancuronium Inresa oder anderen nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien zu einer prolongierten neuromuskulären Blockade kommen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: Myopathie*

*Nach der Anwendung verschiedener neuromuskulärer Blocker in der Intensivmedizin in Kombination mit Kortikosteroiden wurde über Myopathie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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. 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

ATC-Code: M03AC01

Pancuronium 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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend in unveränderter Form mit dem Urin, in etwa 5 bis 20 % mit der Galle. In der Leber werden etwa 10 bis 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 Injektion einer Einzeldosis ($ED_{90-95}^1 = 0,05-0,07 \text{ mg/kg KG}$) ergeben sich folgende Richtwerte:

Anschlagszeit³ 4 bis 6 min
 WD_{25}^2 28 bis 40 min
 WD_{90}^2 62 bis 84 min
Erholungsindex⁴ 32 min

¹ ED_{90-95} : effektive Dosis, bei der eine 90-95%ige neuromuskuläre Blockade erzielt wird

² $WD_{25(90)}$: Wirkdauer vom Injektionsbeginn bis zur 25%igen (90%igen) Erholung der neuromuskulären Blockade

³Anschlagszeit: 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

Bedingt durch die pharmakologische Wirkungsweise (neuromuskuläre Blockade) führte Pancuroniumbromid bei verschiedenen Tierspezies bereits nach sehr niedrigen Dosierungen ohne gleichzeitige künstliche Beatmung zum Tod durch Atemstillstand.

Mutagenitätsuntersuchungen mit Pancuronium Inresa sowie strukturell verwandten Stoffen verliefen negativ. 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

Natriumacetat, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Essigsäure

6.2 Inkompatibilitäten

Es wird nicht empfohlen, Pancuronium Inresa mit anderen Lösungen oder Arzneimitteln in derselben Spritze oder Infusionsflasche zu mischen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei +2 bis +8 °C lagern (im Kühlschrank).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampulle mit 2 ml Injektionslösung

7. INHABER DER ZULASSUNG

Inresa Arzneimittel GmbH
Obere Hardtstraße 18
79114 Freiburg
E-Mail: info@inresa.com
Tel.: (0761) 47 50 47
Fax: (0761) 47 51 27

8. ZULASSUNGSNUMMER

34409.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

16.09.1996 / 16.05.2003

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig



Inresa
Arzneimittel
GmbH