

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Paveron N 25 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält 50 mg Papaverinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Intraluminale Anwendung in der Koronarchirurgie (Koronarrevaskularisation) zur Verhinderung vasaler Spasmen bei der Gewinnung und Anastomisierung arterieller Grafts.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

In der Regel wird Paveron N in physiologischer NaCl-Lösung folgendermaßen verdünnt: 1 Ampulle mit 2 ml Paveron N (entsprechend 50 mg Papaverinhydrochlorid), wird mit 48 ml NaCl 0,9%ig versetzt, so dass sich eine Endverdünnung von 50 mg/50 ml bzw. 1 mg/1 ml ergibt.

Üblicherweise werden 3 ml (entsprechend 3 mg Papaverinhydrochlorid) der endverdünnten Lösung langsam unter Abklemmung in das distale Ende des abgesetzten arteriellen Blutgefäßes instilliert. Eine Anhebung der Temperatur der Papaverinlösung auf 37 °C kann zu einer Steigerung des angestrebten Effektes führen.

Die Lösung wird in der Regel einmalig im Rahmen einer Gefäßtransplantation angewendet.

Kinder und Jugendliche

Über die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Paveron N an Kindern liegen keine Untersuchungen vor, deshalb können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Art der Anwendung

Zur intraluminalen Anwendung.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die intraluminale Gabe von Paveron N im Rahmen der Koronarrevaskularisation darf nur unter Aufsicht von in der Koronarchirurgie bzw. Kardioanästhesie erfahrenen Ärzten unter kontinuierlicher

Überwachung des EKG und des arteriellen Blutdrucks erfolgen. Die medikamentösen und apparativen Möglichkeiten zur Kreislaufstabilisierung müssen unmittelbar verfügbar sein.

Besondere Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Paveron N an Patienten mit Leberfunktionsstörungen, Glaukom oder Arrhythmien (siehe auch Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Grundsätzlich sind bei Papaverin pharmakodynamische Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung eines blutdrucksenkenden Mittels zu beachten. Hieraus kann ein verstärkter hypotoner Effekt resultieren. Die Wirkung von L-Dopa kann durch Papaverin vermindert werden. Im Tierversuch führte Papaverin zu schock-äquivalenten Zuständen in Kombination mit Sulfonamiden. Bei bestimmungsgemäßer, d. h. lokaler (intraluminaler) Anwendung dürften Interaktionsrisiken relativ gering sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Paveron N während der Schwangerschaft vor. In tierexperimentellen Studien wurde Papaverin nur unzureichend auf reproduktionstoxikologische Eigenschaften untersucht. Papaverin führte zu teratogenen Effekten (u. a. Neuralrohrdefekte) in *in-vitro*-Untersuchungen an verschiedenen Tierspezies. Es ist nicht bekannt, ob Paveron N plazentagängig ist. Paveron N darf daher während der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation eingesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Papaverin in die Muttermilch übergeht. Während der Stillzeit sollte Paveron N daher nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

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

Die Anwendung erfolgt intraoperativ im Rahmen von Koronarrevaskularisationen, die per se keine unmittelbare Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen erlauben.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt. Für jede Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach Häufigkeitskategorien aufgelistet. Die Häufigkeitsangaben werden gemäß den folgenden Kategorien definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Bei der intraluminalen Anwendung von Paveron N im Rahmen der Koronarrevaskularisation können die folgenden Nebenwirkungen auftreten:

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	Herzrhythmusstörungen, Torsade de pointes-Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Hypotonie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Nicht bekannt	Flush

Darüber hinaus wurden bei systemischer Anwendung höherer Dosen von Paveron N folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Langzeitanwendung von Papaverin kann zu Eosinophilie führen
Erkrankungen des Nervensystems	Nicht bekannt	Schwindel, Kopfschmerz, Müdigkeit
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	Tachykardie, kardiale Reizleitungsstörungen, Torsade de pointes, Arrhythmie
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Priapismus, Hypotension
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nicht bekannt	Gastrointestinale Störungen
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Bei Langzeitanwendung der Substanz können hepatotoxische Reaktionen wie Leberenzymveränderungen, Bilirubinerhöhung und Ikterus auftreten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Nicht bekannt	Hautausschlag, Flush, vermehrtes Schwitzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt	Harnretention

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

Im Rahmen der intraoperativen intraluminalen Anwendung sind Überdosierungen unwahrscheinlich. Bei systemischer hochdosierter Gabe kann es zu epileptischen Anfällen, schwerer Hypotension und Arrhythmien kommen. Die Therapie erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Periphere Vasodilatoren, andere periphere Vasodilatoren, ATC-Code: C04A

Papaverin ist ein Alkaloid des Opiums, das sich chemisch von Benzylisochinolin ableitet. Seine Wirkung entfaltet Papaverin direkt an den Muskelzellen der glatten Gefäßmuskulatur. Wahrscheinlich hemmt Papaverin die cAMP-Phosphodiesterase und/oder den transmembranären Calciumeinstrom. Die damit verbundene Erhöhung der lokalen Konzentration von cAMP bewirkt eine Relaxation an der glatten Muskulatur. Dies führt zu einer Steigerung des Blutflusses in den entsprechenden Gefäßen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Metabolisierung erfolgt nach hepatischer Extraktion sehr rasch, hauptsächlich durch Demethylierung zu weniger oder nicht wirksamen Metaboliten. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend über die Niere als Konjugat. Die Elimination ist bei Anurie aber nicht wesentlich verändert. Die Proteinbindung beträgt 97 %. Nach i.v. Gabe von 1 mg/kg Papaverin beträgt das Verteilungsvolumen $1,52 \pm 0,45$ l/kg. Bei Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ist das Verteilungsvolumen nach i.v. Gabe aber signifikant vergrößert. Dementsprechend ist auch die Halbwertszeit mit $2,8 \pm 0,28$ h gegenüber $1,3 \pm 0,25$ h ohne Herz-Lungen-Maschine verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die akute i.v. Toxizität von Papaverin beträgt bei der Maus 200 mg/kg und bei der Ratte 17 mg/kg.

Chronische Toxizität

Eine orale Applikation von Papaverin an Ratten in den Konzentrationen von 50 mg/kg und 100 mg/kg über einen Zeitraum von 45 Tagen führte zu keinen relevanten klinischen, biochemischen oder pathologischen Veränderungen. Die wiederholte tägliche i.m. Injektion über 162 Tage von 10 mg/kg Papaverin an Hunden führte zu lokalen Irritationen, die mit Erhöhung der Leukozyten und einer Linksverschiebung einherging.

Mutagenität

Papaverin war im *in-vitro*-Chromosomenaberrationstest (Chinese hamster fibroblasts) bei 0,34 mg/ml, einer Konzentration, die deutlich über der cytotoxischen Grenze liegt (0,125 mg/ml), positiv. Der AMES-Genmutationstest war negativ.

Reproduktionstoxikologie

Die subkutane Anwendung von Papaverin bei Ratten zeigte keine teratologischen Effekte. Bei Mäuseembryos wurden bis zur 5-fachen Humandosis keine teratogenen Effekte beobachtet. In einer höheren Dosis induzierte die s.c. Applikation von 140 mg/kg an Mäuseembryos ZNS-Malformationen bei 5 % der Tiere.

Kanzerogenität

Papaverin zeigt keine Strukturanalogie mit bekannten Karzinogenen. Berichte über karzinogene Effekte bei therapeutischen Dosen liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumedetat

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Bei pH-Werten über 6,0 kann es zu Ausfällungen der Papaverinbase kommen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Ampulle im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 10 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Teilweise entleerte Ampullen dürfen nicht gelagert werden. Angebrochene Ampullen sind stets zu verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Linden Arzneimittel-Vertrieb-GmbH
Rodheimer Straße 90
35452 Heuchelheim

Tel.: 0641-9626610
Fax: 0641-62817

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

57433.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Januar 2004
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. April 2011

10. STAND DER INFORMATION

04.2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig