

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Cisatracurium-ratiopharm® 2 mg/ml
Injektionslösung/Infusionslösung*

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Injektionslösung/Infusionslösung enthält 2 mg Cisatracurium (als 2,68 mg Cisatracuriumbesilat).

Eine Durchstechflasche mit 2,5 ml Lösung enthält 5 mg Cisatracurium (als 6,70 mg Cisatracuriumbesilat).

Eine Durchstechflasche mit 5 ml Lösung enthält 10 mg Cisatracurium (als 13,41 mg Cisatracuriumbesilat).

Eine Durchstechflasche mit 10 ml Lösung enthält 20 mg Cisatracurium (als 28,82 mg Cisatracuriumbesilat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung/Infusionslösung

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung
pH-Wert 3,3–3,8

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Cisatracurium-ratiopharm® ist zur Anwendung bei chirurgischen und anderen Eingriffen sowie in der Intensivmedizin bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 1 Monat oder älter indiziert. *Cisatracurium-ratiopharm®* kann als Muskelrelaxans begleitend zur Vollnarkose oder zur Sedierung in der Intensivmedizin eingesetzt werden sowie zur Erleichterung einer endotrachealen Intubation und mechanischen Beatmung.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Cisatracurium ist ein mittellang wirkender, nicht depolarisierender neuromuskulärer Blocker zur intravenösen Anwendung. Es enthält kein antimikrobielles Konservierungsmittel und ist für die einmalige Anwendung am Patienten bestimmt.

Dosierung**Hinweis zur Überwachung**

Während der Anwendung von Cisatracurium wird eine Überwachung der neuromuskulären Funktion empfohlen, um die Dosierung den individuellen Erfordernissen anpassen zu können.

Anwendung als intravenöse Bolusinjektion**Dosierung bei Erwachsenen**

Endotracheale Intubation. Bei Erwachsenen beträgt die zur Intubation empfohlene Dosis *Cisatracurium-ratiopharm®* 0,15 mg/kg Körpergewicht. Diese Dosis bewirkt gute bis ausgezeichnete Intubationsbedingungen innerhalb von 120 Sekunden nach Verabreichung von *Cisatracurium-ratiopharm®* im Anschluss an eine Narkoseinduktion mit Propofol.

Höhere Dosen verkürzen die Zeit bis zum Eintritt der neuromuskulären Blockade.

Tabelle 1

Initialdosis Cisatracurium (mg/kg Körpergewicht)	Anästhesie	Zeit bis zur 90%igen T ₁ *-Suppression (min)	Zeit bis zur maximalen T ₁ *-Suppression (min)	Zeit bis zur 25%igen spontanen T ₁ *-Erholung (min)
0,1	Opioid	3,4	4,8	45
0,15	Propofol	2,6	3,5	55
0,2	Opioid	2,4	2,9	65
0,4	Opioid	1,5	1,9	91

* T₁ Einzelreizantwort und erste Komponente der TOF (Train-of-Four)-Antwort des Musculus adductor pollicis nach supramaximaler elektrischer Stimulation des Ulnarnervs.

Die Tabelle 1 fasst die durchschnittlichen pharmakodynamischen Daten von Cisatracurium zusammen, wenn es gesunden erwachsenen Patienten in Dosierungen von 0,1 bis 0,4 mg/kg Körpergewicht während einer Opioid (Thiopental/Fentanyl/Midazolam) oder einer Propofol-basierten Anästhesie verabreicht wurde.

Bei einer Enfluran- oder Isoflurananästhesie kann sich die klinische Wirkungsdauer einer Initialdosis von *Cisatracurium-ratiopharm®* um bis zu 15 % verlängern.

Erhaltungsdosis. Die neuromuskuläre Blockade kann mit Erhaltungsdosen von *Cisatracurium-ratiopharm®* verlängert werden. Eine Dosis von 0,03 mg/kg Körpergewicht unter einer Opioid- oder Propofolanästhesie bewirkt für die Dauer von ungefähr 20 Minuten eine zusätzliche, klinisch effektive neuromuskuläre Blockade.

Weitere Erhaltungsdosen führen zu keiner progressiven Verlängerung des Effekts.

Spontanerholung. Wenn die spontane Erholung von der neuromuskulären Blockade begonnen hat, ist das Ausmaß der spontanen Erholungsrate unabhängig von der verabreichten Dosis *Cisatracurium-ratiopharm®*. Unter einer Opioid- oder Propofolanästhesie betragen die mittleren Zeiten für eine Erholung von 25 % auf 75 % bzw. von 5 % auf 95 % 13 bzw. 30 Minuten.

Antagonisierung. Die durch die Verabreichung von Cisatracurium erzielte neuromuskuläre Blockade kann durch Gabe von Cholinesterasehemmern in Standarddosen leicht antagonisiert werden. Die mittleren Erholungszeiten von 25 auf 75 % bzw. bis

zur vollständigen klinischen Erholung (T₄:T₁-Ratio ≥ 0,7) betragen ungefähr 4 bzw. 9 Minuten, wenn der Antagonist bei einer durchschnittlichen T₁-Erholung von 10 % verabreicht wird.

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen

Endotracheale Intubation (pädiatrische Patienten im Alter von 1 Monat bis 12 Jahren): Wie bei Erwachsenen beträgt die empfohlene Dosierung *Cisatracurium-ratiopharm®* für eine Intubation 0,15 mg/kg Körpergewicht bei schneller Verabreichung über 5 bis 10 Sekunden. Mit dieser Dosierung werden 120 Sekunden nach der Injektion von *Cisatracurium-ratiopharm®* gute bis hervorragende Bedingungen für eine Trachealintubation erzielt. Pharmakodynamische Daten für diese Dosierung sind den folgenden Tabellen (siehe unten) zu entnehmen.

Die Anwendung von Cisatracurium zur Intubation bei pädiatrischen Patienten der ASA-Klassen III–IV wurde nicht untersucht. Es gibt begrenzte Erfahrungen zum Einsatz von Cisatracurium bei Kindern unter 2 Jahren im Rahmen von längeren oder größeren chirurgischen Eingriffen.

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat bis 12 Jahren zeigt Cisatracurium eine kürzere klinische Wirksamkeit und ein schnelleres Spontanerholungsprofil als bei Erwachsenen unter ähnlichen Anästhesiebedingungen. Zwischen den Altersgruppen von 1 bis 11 Monaten und von 1 bis 12 Jahren zeigten sich geringfügige Unterschiede im pharmakodynamischen Profil; sie werden in den Tabellen 2 und 3 zusammengefasst.

Tabelle 2: Pädiatrische Patienten im Alter von 1 bis 11 Monaten

Cisatracurium-Dosis mg/kg Körpergewicht	Anästhesie	Zeit bis zur 90%igen Suppression (min)	Zeit bis zur maximalen Suppression (min)	Zeit bis zur 25%igen spontanen T ₁ -Erholung (min)
0,15	Halothan	1,4	2,0	52
0,15	Opioid	1,4	1,9	47

Tabelle 3: Pädiatrische Patienten im Alter von 1 bis 12 Jahren

Cisatracurium-Dosis mg/kg Körpergewicht	Anästhesie	Zeit bis zur 90%igen Suppression (min)	Zeit bis zur maximalen Suppression (min)	Zeit bis zur 25%igen spontanen T ₁ -Erholung (min)
0,15	Halothan	2,3	3,0	43
0,15	Opioid	2,6	3,6	38

Wenn Cisatracurium-ratiopharm® nicht zur Intubation erforderlich ist: Eine geringere Dosierung als 0,15 mg/kg kann angewendet werden. Die pharmakodynamischen Daten für Dosierungen von 0,08 mg/kg und 0,1 mg/kg bei pädiatrischen Patienten von 2 bis 12 Jahren werden in der Tabelle 4 angeführt.

Zur Verabreichung von Cisatracurium nach Anwendung von Suxamethonium bei pädiatrischen Patienten liegen keine Studien vor (siehe Abschnitt 4.5).

Es ist damit zu rechnen, dass Halothan die klinische Wirkungsdauer einer Dosis Cisatracurium um bis zu 20 % verlängert. Zur Anwendung von Cisatracurium bei Kindern während einer Anästhesie mit anderen halogenisierten Fluorkohlenwasserstoff-Anästhetika sind keine Daten verfügbar; es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass auch diese Substanzen die klinische Wirkungsdauer einer Cisatracurium-Dosis verlängern.

Erhaltungsdosis (pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis 12 Jahren). Die neuromuskuläre Blockade kann mit Erhaltungsdosen von *Cisatracurium-ratiopharm®* verlängert werden. Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 12 Jahren unter Halothananästhesie bewirkt eine Dosis von 0,02 mg/kg Körpergewicht eine zusätzliche, klinisch wirksame neuromuskuläre Blockade für eine Dauer von ungefähr 9 Minuten. Weitere Erhaltungsdosen führen zu keiner progressiven Verlängerung des Effekts.

Für die Erhaltungsdosis bei pädiatrischen Patienten unter 2 Jahren können keine spezifischen Empfehlungen gegeben werden, da keine ausreichenden Daten vorliegen. Sehr begrenzte Daten aus klinischen Studien an pädiatrischen Patienten unter 2 Jahren lassen jedoch darauf schließen, dass eine Erhaltungsdosis von 0,03 mg/kg die klinisch effektive neuromuskuläre Blockade unter einer Opioidanästhesie um bis zu 25 Minuten verlängern kann.

Spontanerholung. Wenn die spontane Erholung von der neuromuskulären Blockade begonnen hat, ist das Ausmaß der spontanen Erholungsrate unabhängig von der verabreichten Cisatracurium-Dosis. Unter einer Opioid- oder Halothananästhesie betragen die mittleren Zeiten für eine Erholung von 25 % auf 75 % bzw. von 5 % auf 95 % 11 bzw. 28 Minuten.

Antagonisierung. Die durch die Verabreichung von Cisatracurium erzielte neuromuskuläre Blockade kann durch Gabe von Cholinesterasehemmern in Standard Dosen leicht antagonisiert werden. Die mittleren Erholungszeiten von 25 auf 75 % bzw. bis zur vollständigen klinischen Erholung (T_4-T_1 -Ratio $\geq 0,7$) betragen ungefähr 2 bzw. 5 Minuten, wenn der Antagonist bei einer durchschnittlichen T_1 -Erholung von 13 % verabreicht wird.

Anwendung als intravenöse Infusion

Dosierung bei Erwachsenen und bei Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren

Die Erhaltung der neuromuskulären Blockade kann durch eine Infusion von *Cisatra-*

Tabelle 4

Cisatracurium-Dosis mg/kg Körpergewicht	Anästhesie	Zeit bis zur 90%igen Suppression (min)	Zeit bis zur maximalen Suppression (min)	Zeit bis zur 25%igen spontanen T_1 -Erholung (min)
0,08	Halothan	1,7	2,5	31
0,1	Opioid	1,7	2,8	28

Tabelle 5

Körpergewicht des Patienten (kg)	Dosis ($\mu\text{g/kg/min}$)				Infusionsrate
	1,0	1,5	2,0	3,0	
20	0,6	0,9	1,2	1,8	ml/h
70	2,1	3,2	4,2	6,3	ml/h
100	3,0	4,5	6,0	9,0	ml/h

curium-ratiopharm® erreicht werden. Zur W_{T_1} -Suppression nach ersten Anzeichen einer Spontanerholung wird eine initiale Infusionsrate von $3 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht/min ($0,18 \text{ mg/kg/h}$) empfohlen. Nach einer anfänglichen Stabilisierung der neuromuskulären Blockade sollte bei den meisten Patienten eine Infusionsrate von 1 bis $2 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht/min ($0,06$ bis $0,12 \text{ mg/kg/h}$) ausreichen, um die Blockade aufrecht zu erhalten.

Bei der Verabreichung von Cisatracurium während einer Isofluran- oder Enflurananästhesie kann eine Reduktion der Infusionsrate um bis zu 40 % erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Die Infusionsrate ist abhängig von der Cisatracuriumkonzentration in der Infusionslösung, dem angestrebten Grad der neuromuskulären Blockade und dem Gewicht des Patienten. Die folgende Tabelle enthält Richtlinien für die Verabreichung von unverdünntem *Cisatracurium-ratiopharm®*.

Infusionsmenge von Cisatracurium-ratiopharm® 2 mg/ml

Siehe Tabelle 5

Eine Dauerinfusion von Cisatracurium mit einer konstanten Infusionsrate führt nicht zu einer progressiven Zu- oder Abnahme der neuromuskulären Blockade.

Nach dem Absetzen der Cisatracurium-Infusion erfolgt die Spontanerholung von der neuromuskulären Blockade mit vergleichbarer Geschwindigkeit wie nach einer einzelnen Bolusinjektion.

Dosierung bei Neugeborenen (jünger als 1 Monat)

Eine Anwendung von Cisatracurium bei Neugeborenen wird nicht empfohlen, da für diese Patientenpopulation keine Untersuchungen vorliegen.

Dosierung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Bei diesen Patienten weist Cisatracurium ein ähnliches pharmakodynamisches Profil wie bei jungen Erwachsenen auf, die Wirkung kann jedoch – ähnlich wie bei anderen neuromuskulären Blockern – etwas langsamer einsetzen.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Bei diesen Patienten weist Cisatracurium ein ähnliches pharmakodynamisches Profil wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion auf, die Wirkung kann jedoch etwas langsamer einsetzen.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit Lebererkrankungen im Endstadium sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Bei diesen Patienten weist Cisatracurium ein ähnliches pharmakodynamisches Profil wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion auf, die Wirkung kann jedoch etwas langsamer einsetzen.

Dosierung bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen

Bei Verabreichung in Form einer raschen Bolusinjektion (über 5 bis 10 Sekunden) an erwachsene Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen (New York Heart Association Klasse I–III), die sich einer koronaren Bypass-Operation (CABG) unterzogen, war Cisatracurium in keiner der geprüften Dosierungen (bis max. $0,4 \text{ mg/kg}$ [8-fache ED_{50}]) mit klinisch signifikanten kardiovaskulären Wirkungen assoziiert. Allerdings gibt es in dieser Patientenpopulation für Dosierungen über $0,3 \text{ mg/kg}$ nur begrenzte Daten.

Für die Anwendung von Cisatracurium bei Herzoperationen an Kindern liegen keine Untersuchungen vor.

Dosierung bei Intensivpatienten

Cisatracurium-ratiopharm® kann als Bolusinjektion und/oder als Infusion an erwachsenen Patienten auf der Intensivstation verabreicht werden.

Bei erwachsenen Intensivpatienten wird für *Cisatracurium-ratiopharm®* eine initiale Infusionsrate von $3 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht/min ($0,18 \text{ mg/kg/h}$) empfohlen. Die erforderliche Dosis kann interindividuell stark variieren und mit der Zeit zu- oder abnehmen. In klinischen Studien betrug die durchschnittliche Infusionsrate $3 \mu\text{g/kg/min}$ (Bereich: $0,5$ bis $10,2 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht/min [$0,03$ bis $0,6 \text{ mg/kg/h}$]).

Bei Intensivpatienten betrug die mediane Zeit bis zur vollen Spontanerholung nach einer Langzeitinfusion (bis zu 6 Tage) von Cisatracurium etwa 50 Minuten.

Infusionsmenge von Cisatracurium-ratiopharm® 2 mg/ml

Siehe Tabelle 6

Das Erholungsprofil von Intensivpatienten nach Cisatracurium-Infusionen ist unabhängig von der Infusionsdauer.

Art der Anwendung

Cisatracurium-ratiopharm® darf nur von Anästhesisten oder unter Aufsicht von Anästhesisten oder anderen Ärzten angewendet werden, die mit der Anwendung und Wirkung von neuromuskulären Blockern vertraut sind. Gerätschaften zur endotrachealen Intubation, zur Aufrechterhaltung der Atmung und zu einer ausreichenden arteriellen Oxygenierung müssen zur Verfügung stehen.

Nur klare Lösungen ohne sichtbare Partikel dürfen verwendet werden. Das Arzneimittel muss vor Gebrauch visuell überprüft werden. Bei verändertem Aussehen oder einer Beschädigung des Behältnisses ist das Arzneimittel zu verwerfen.

Bei Verabreichung über kleine Venen sollte **Cisatracurium-ratiopharm®** mit einer geeigneten Infusionslösung (z. B. Natriumchlorid 9 mg/ml [0,9 %] Infusionslösung) nachgespült werden.

Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Cisatracurium-ratiopharm® ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Cisatracuriumbesilat, Atracurium oder Benzolsulfonsäure.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Produktspezifische Hinweise

Cisatracurium lähmt die Atem- sowie die Skelettmuskulatur, es sind jedoch keine Auswirkungen auf das Bewusstsein oder das Schmerzempfinden bekannt.

Vorsicht ist geboten, wenn Cisatracurium Patienten verabreicht wird, die Überempfindlichkeitsreaktionen gegen andere neuromuskuläre Blocker gezeigt haben, da eine hohe Rate von Kreuzsensitivität (> 50 %) zwischen neuromuskulären Blockern beschrieben wurde (siehe Abschnitt 4.3).

Cisatracurium hat keine signifikanten vagolytischen oder ganglienblockierenden Eigenschaften. Daher hat **Cisatracurium-ratiopharm®** auch keine klinisch signifikanten Wirkungen auf die Herzfrequenz und wird eine durch Anästhetika oder Vagusstimulation bei der Operation bedingte Bradykardie nicht beeinflussen.

Patienten mit Myasthenia gravis und anderen Formen neuromuskulärer Erkrankungen haben eine stark erhöhte Empfindlichkeit gegenüber nicht depolarisierenden neuromuskulären Blockern gezeigt. Es

Tabelle 6

Körpergewicht des Patienten (kg)	Dosis (µg/kg/min)				Infusionsrate
	1,0	1,5	2,0	3,0	
70	0,8	1,2	1,7	2,5	ml/h
100	1,2	1,8	2,4	3,6	ml/h

wird empfohlen, bei diesen Patienten eine Initialdosis von 0,02 mg/kg **Cisatracurium-ratiopharm®** nicht zu überschreiten.

Schwere Störungen des Säure/Basen- oder Elektrolythaushalts können die Empfindlichkeit der Patienten gegenüber neuromuskulären Blockern verstärken oder abschwächen.

Zur Anwendung von Cisatracurium bei Neugeborenen unter 1 Monat gibt es keine Informationen, da für diese Patientenpopulation keine Untersuchungen vorliegen.

Bei Patienten mit anamnestisch bekannter maligner Hyperthermie ist Cisatracurium nicht untersucht worden. Studien an für maligne Hyperthermie prädisponierten Schweinen wiesen jedoch darauf hin, dass Cisatracurium dieses Syndrom nicht auflöst.

Es gibt keine Studien mit Cisatracurium bei Patienten, die unter induzierter Hypothermie (25 bis 28 °C) operiert wurden. Es ist jedoch zu erwarten, dass die unter diesen Umständen zur Aufrechterhaltung einer adäquaten chirurgischen Relaxierung erforderliche Infusionsrate signifikant reduziert sein wird.

Cisatracurium wurde nicht bei Patienten mit Verbrennungen untersucht; dennoch muss bei der Verabreichung einer **Cisatracurium-ratiopharm®** Injektion an diese Patienten die Möglichkeit einer benötigten Dosiserhöhung und einer verkürzten Wirkungsdauer in Betracht gezogen werden.

Cisatracurium-ratiopharm® ist hypoton und darf daher nicht über den gleichen Zugang wie eine Bluttransfusion verabreicht werden.

Intensivpatienten

Nach hoch dosierter Verabreichung war Laudanosin (ein Metabolit von Cisatracurium und Atracurium) bei Labortieren mit vorübergehender Hypotonie und bei manchen Tierarten mit zerebralen exzitatorischen Effekten assoziiert. Bei den empfindlichsten Tierarten treten diese Effekte unter ähnlichen Laudanosin-Plasmakonzentrationen auf, wie sie bei manchen Intensivpatienten nach einer verlängerten Atracurium-Infusion beobachtet wurden.

Übereinstimmend mit der geringeren Infusionsrate von Cisatracurium betragen die Plasmakonzentrationen von Laudanosin im Vergleich zu Atracuriuminfusionen nur etwa ein Drittel.

Es gab vereinzelt Berichte über Krampfanfälle bei Intensivpatienten, die Atracurium und andere Substanzen erhalten hatten. Bei diesen Patienten lagen in der Regel einer oder mehrere für Krampfanfälle prädisponierende medizinische Zustände vor (z. B. Schädel-Hirn-Trauma, hypoxische Enzepha-

lopathie, Hirnödeme, virale Enzephalitis, Urämie). Ein kausaler Zusammenhang mit Laudanosin konnte nicht bestätigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Viele Arzneimittel beeinflussen nachweislich die Wirkungsstärke und/oder Wirkungsdauer von nicht depolarisierenden neuromuskulären Blockern – darunter folgende:

Wirkungsverstärkung:

Anästhetika wie Enfluran, Isofluran, Halothan (siehe Abschnitt 4.2) und Ketamin, andere nicht depolarisierende neuromuskuläre Blocker und andere Arzneimittel wie Antibiotika (z. B. Aminoglykoside, Polymyxine, Spectinomycin, Tetrazykline, Lincomycin und Clindamycin), Antiarrhythmika (z. B. Propranolol, Kalziumkanalblocker, Lidocain, Procainamid und Chinidin), Diuretika (z. B. Furosemid und wahrscheinlich Thiazide, Mannitol und Acetazolamid), Magnesium- und Lithiumsalze und Ganglienblocker (Trimetaphan, Hexamethonium).

Nach Langzeitanwendung von Phenytoin oder Carbamazepin ist eine verminderte Wirkung zu beobachten.

Eine vorherige Verabreichung von Suxamethonium hat keine Auswirkung auf die Dauer der neuromuskulären Blockade nach Bolusgaben von **Cisatracurium-ratiopharm®** oder auf die erforderliche Infusionsrate.

Die Gabe von Suxamethonium zur Verlängerung der Wirkung von nicht depolarisierenden neuromuskulären Blockern kann zu einer verlängerten und komplexen Blockade führen, die unter Umständen mit Cholinesterasehemmern nur schwer zu antagonisieren ist.

In seltenen Fällen können bestimmte Arzneimittel eine latente Myasthenia gravis zum Ausbruch bringen, eine vorhandene verschlimmern oder ein myasthenisches Syndrom auslösen; die Folge könnte eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber nicht depolarisierenden neuromuskulären Blockern sein. Zu diesen Arzneimitteln zählen verschiedene Antibiotika, Betablocker (Propranolol, Oxprenolol), Antiarrhythmika (Procainamid, Chinidin), Antirheumatika (Chloroquin, D-Penicillamin), Trimetaphan, Chlorpromazin, Steroide, Phenytoin und Lithium.

Cholinesterasehemmer wie Donepezil, die üblicherweise zur Behandlung von Morbus Alzheimer eingesetzt werden, können die Dauer der neuromuskulären Blockade mit Cisatracurium verkürzen und deren Stärke reduzieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Cisat-

racuriumbesilat bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von *Cisatracurium-ratiopharm®* während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Es ist nicht bekannt, ob Cisatracuriumbesilat/Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden, *Cisatracurium-ratiopharm®* soll daher während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Auf Grund der kurzen Halbwertszeit ist kein Einfluss auf den Säugling zu erwarten, wenn die Mutter das Stillen wieder aufnimmt, nachdem die Wirkung der Substanz abgeklungen ist. Aus Vorsichtsgründen soll das Stillen während und für mindestens 24 Stunden nach der Behandlung mit Cisatracuriumbesilat unterbrochen werden.

Zur Fertilität in Zusammenhang mit der Anwendung von Cisatracuriumbesilat liegen keine Daten vor.

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

Cisatracurium-ratiopharm® hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. *Cisatracurium-ratiopharm®* wird immer in Kombination mit einem Allgemeinanästhetikum eingesetzt, daher müssen die üblichen Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich Fahrtüchtigkeit und Bedienen von Maschinen nach Allgemeinanästhesie beachtet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die Einstufung der Nebenwirkungen von sehr häufig bis gelegentlich erfolgte anhand von Daten aus gepoolten internen klinischen Studien. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde gelegt:

sehr häufig (≥ 1/10)
häufig (≥ 1/100 bis < 1/100)
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)

Daten aus klinischen Studien

Siehe Tabelle 7

Post-Marketing-Daten

Siehe Tabelle 8

Nach der Verabreichung von neuromuskulären Blockern wurden anaphylaktische Reaktionen verschiedener Schweregrade beobachtet. Sehr selten wurde über schwere anaphylaktische Reaktionen bei Patienten berichtet, die Cisatracurium zusammen mit einem oder mehreren Anästhetika erhalten hatten.

Tabelle 7

Systemorganklasse	Häufigkeit
Herzerkrankungen	häufig: Bradykardie
Gefäßerkrankungen	häufig: Hypotonie, gelegentlich: Hautrötung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	gelegentlich: Bronchospasmus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	gelegentlich: Hautausschlag

Tabelle 8

Systemorganklasse	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	sehr selten: anaphylaktische Reaktion
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	sehr selten: Myopathie, Muskelschwäche

Es liegen einige Berichte über Muskelschwäche und/oder Myopathie nach einer verlängerten Anwendung von Muskelrelaxantien bei schwerkranken Intensivpatienten vor. Die meisten Patienten erhielten Corticosteroide als Begleitmedikation. Diese Vorfälle wurden selten in Verbindung mit Cisatracurium berichtet, und ein kausaler Zusammenhang konnte bis jetzt nicht nachgewiesen werden.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Die Hauptzeichen einer Überdosierung mit Cisatracurium sind verlängerte Muskellähmung und deren Folgeerscheinungen.

Behandlung

Die pulmonale Ventilation und die arterielle Oxygenierung müssen bis zum Einsetzen einer ausreichenden Spontanatmung unbedingt aufrechterhalten werden. Da das Bewusstsein durch Cisatracurium nicht beeinträchtigt wird, ist eine tiefe Sedierung erforderlich. Sobald erste Anzeichen einer Spontanerholung auftreten, kann die Erholung durch Verabreichung von Cholinesterasehemmern beschleunigt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskelrelaxanzien, peripher wirkende Mittel; andere quartäre Ammoniumverbindungen
ATC-Code: M03AC11

Cisatracurium ist ein mittellang wirkendes, nicht depolarisierendes Skelettmuskelrelaxans vom Benzylisocholinolintyp.

Klinische Studien am Menschen lassen darauf schließen, dass Cisatracurium bis zur 8-fachen ED₅₀ nicht zu einer dosisabhängigen Histaminfreisetzung führt.

Wirkmechanismus

Cisatracurium bindet an cholinerge Rezeptoren der motorischen Endplatte und antagonisiert dort die Wirkung von Acetylcholin, woraus eine kompetitive Blockade der neuromuskulären Übertragung resultiert. Diese Wirkung kann mit Cholinesterasehemmern wie Neostigmin oder Edrophonium leicht antagonisiert werden.

Die ED₅₀ (Dosis, die benötigt wird, um eine 95%ige Hemmung der Zuckungsreaktion des Musculus adductor pollicis bei Stimulation des Ulnarnervs hervorzurufen) für Cisatracurium wird unter einer Opioid basierten Anästhesie (Thiopental/Fentanyl/Midazolam) auf 0,05 mg/kg Körpergewicht geschätzt.

Die ED₅₀ von Cisatracurium beträgt bei Kindern unter einer Halothananästhesie 0,04 mg/kg.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei physiologischem pH-Wert und Körpertemperatur wird Cisatracurium im Körper durch die Hofmann-Elimination (ein chemischer Prozess) zu Laudanosin und dem monoquaternären Acrylatmetaboliten abgebaut. Das monoquaternäre Acrylat wird durch unspezifische Plasmaesterasen zum monoquaternären Alkoholmetaboliten hydrolysiert. Die Elimination von Cisatracurium erfolgt weitgehend organunabhängig, jedoch sind Leber und Nieren die primären Eliminationswege für die Clearance der entstehenden Metaboliten.

Diese Metaboliten besitzen keine neuromuskulär blockierende Aktivität.

Pharmakokinetik bei erwachsenen Patienten

Die nicht kompartmentäre Pharmakokinetik von Cisatracurium war im untersuchten Bereich (0,1 bis 0,2 mg/kg, d. h. 2- bis 4-fache ED₅₀) dosisunabhängig.

Populationspharmakokinetische Modelle bestätigen diese Ergebnisse und erweitern sie bis 0,4 mg/kg (8-fache ED₅₀). In der Tabelle 9 sind die pharmakokinetischen Parameter nach Verabreichung von *Cisatracurium-ratiopharm®* in Dosen von 0,1 mg/kg und 0,2 mg/kg an gesunde, erwachsene chirurgische Patienten zusammengefasst:

Tabelle 9

Parameter	Bereich der Mittelwerte
Clearance	4,7 bis 5,7 ml/min/kg
Distributionsvolumen im Steady State	121 bis 161 ml/kg
Eliminationshalbwertszeit	22 bis 29 min

Pharmakokinetik bei älteren Patienten

Es gibt keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede bei Verabreichung von Cisatracurium an ältere und junge Patienten. Auch das Erholungsprofil ist gleich.

Pharmakokinetik bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Auch bei Patienten mit Nieren- oder Lebererkrankungen im Endstadium zeigt die Pharmakokinetik von Cisatracurium keine klinisch relevanten Unterschiede im Vergleich zu gesunden erwachsenen Patienten. Die Erholungsprofile sind ebenfalls unverändert.

Pharmakokinetik bei Verabreichung als Infusion

Nach Infusion von *Cisatracurium-ratiopharm®* ist die Pharmakokinetik von Cisatracurium ähnlich wie nach Verabreichung einer einzelnen Bolusinjektion. Das Erholungsprofil nach Infusion von *Cisatracurium-ratiopharm®* ist unabhängig von der Infusionsdauer und ähnlich wie nach Verabreichung einer einzelnen Bolusinjektion.

Pharmakokinetik bei Intensivpatienten

Die Pharmakokinetik von Cisatracurium bei Intensivpatienten, die länger dauernde Infusionen erhalten, ist ähnlich wie bei gesunden erwachsenen chirurgischen Patienten, die Infusionen oder einzelne Bolusinjektionen erhalten. Das Erholungsprofil von Intensivpatienten nach Infusionen von *Cisatracurium-ratiopharm®* ist unabhängig von der Infusionsdauer.

Die Metabolitenkonzentrationen sind bei Intensivpatienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen erhöht (siehe Abschnitt 4.4). Diese Metaboliten sind nicht an der neuromuskulären Blockade beteiligt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Cisatracurium war in einem mikrobiellen *in-vitro*-Test bei Konzentrationen bis zu 5.000 µg/Platte nicht mutagen.

Bei einer zytogenetischen *in-vivo*-Studie an Ratten wurden nach s.c. Verabreichung von Dosen bis zu 4 mg/kg keine signifikanten chromosomalen Abweichungen beobachtet.

Bei einem *in vitro*-Mutagenitätstest mit Mauslymphomzellen war Cisatracurium in Konzentrationen ab 40 µg/ml mutagen.

Ein einziger positiver Mutagenitätsbefund ist für ein Arzneimittel, das selten und/oder kurzfristig verabreicht wird, von fragwürdiger klinischer Relevanz.

Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien durchgeführt.

Fertilitätsstudien wurden ebenfalls nicht durchgeführt. In Reproduktionsstudien an Ratten zeigte Cisatracurium keine negativen Auswirkungen auf die fetale Entwicklung.

Eine an Kaninchen durchgeführten Studie mit intraarteriell verabreichtem Cisatracurium zeigte, dass der Wirkstoff gut vertragen wird; es wurden auch keinerlei Veränderungen beobachtet, die auf den Wirkstoff zurückzuführen waren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzolsulfonsäure (zur pH-Wert Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Cisatracuriumbesilat ist in einer Ringer-Lactat-Lösung mit und ohne Zusatz von Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 %) nachgewiesenermaßen weniger lange stabil als in den unter Abschnitt 6.6 aufgelisteten Infusionsflüssigkeiten.

Daher wird davon abgeraten, Ringer-Lactat-Lösung mit und ohne Zusatz von Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 %) als Verdünnungsmittel zur Zubereitung einer Infusionslösung von *Cisatracurium-ratiopharm®* zu verwenden.

Da *Cisatracurium-ratiopharm®* nur in sauren Lösungen stabil ist, darf es nicht mit alkalischen Lösungen (z. B. Natriumthiopental) in derselben Spritze gemischt oder gleichzeitig durch dieselbe Nadel verabreicht werden. Das Arzneimittel ist mit injizierbaren Emulsionen von Ketorolac-Trometamol oder Propofol inkompatibel.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Haltbarkeit nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für mindestens 24 Stunden bei 5 °C und 25 °C nachgewiesen (siehe Abschnitt 6.6).

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2,5 ml: Durchstechflasche aus Klarglas Typ I zu 4 ml mit Gummistopfen und Aluminium-Bördelkappe mit gelber Plastik-Schutzkappe.

5 ml: Durchstechflasche aus Klarglas Typ I zu 10 ml mit Gummistopfen und Aluminium-Bördelkappe mit weißer Plastik-Schutzkappe.

10 ml: Durchstechflasche aus Klarglas Typ I zu 13,5 ml mit Gummistopfen und Aluminium-Bördelkappe mit orangefarbener Plastik-Schutzkappe.

Packungsgrößen: 5 Durchstechflaschen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Verdünnungen von *Cisatracurium-ratiopharm®* in Konzentrationen zwischen 0,1 mg/ml und 2 mg/ml sind in den folgenden Infusionslösungen in Polyvinylchlorid- oder Polypropylenbehältnissen mindestens 24 Stunden zwischen 5 °C und 25 °C physikalisch und chemisch stabil:

- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Infusionslösung
- Glucose 50 mg/ml (5 %) Infusionslösung
- Natriumchlorid 1,8 mg/ml (0,18 %) Infusionslösung mit Glucose 40 mg/ml (4 %) Infusionslösung
- Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) Infusionslösung mit Glucose 25 mg/ml (2,5 %) Infusionslösung

Da das Arzneimittel jedoch keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe enthält, muss die Verdünnung unmittelbar vor dem Gebrauch erfolgen bzw. die verdünnten Lösungen dürfen nicht länger als in Abschnitt 6.3 beschrieben aufbewahrt werden.

Die Kompatibilität von Cisatracurium wurde mit den folgenden häufig perioperativ verwendeten Arzneimitteln nachgewiesen, die Untersuchungsbedingungen simulierten die Beimischung in eine laufende intravenöse Infusion über ein Y-förmiges Verbindungsstück: Alfentanilhydrochlorid, Droperidol, Fentanylcitrat, Midazolamhydrochlorid, Sufentanilcitrat. Wenn andere Arzneimittel durch dieselbe Verweilkanüle wie *Cisatracurium-ratiopharm®* verabreicht werden, sollte nach jedem Arzneimittel mit einer geeigneten Infusionslösung (z. B. Natriumchlorid 9 mg/ml [0,9 %] Infusionslösung) in ausreichender Menge gespült werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

72776.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

04.04.2011

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin