

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Cisatracurium-hameln 2 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Injektionslösung/Infusionslösung enthält 2,68 mg Cisatracuriumbesilat, entsprechend 2 mg Cisatracurium.

1 Ampulle mit 2,5 ml Injektionslösung/Infusionslösung enthält 6,7 mg Cisatracuriumbesilat, entsprechend 5 mg Cisatracurium.

1 Ampulle mit 5 ml Injektionslösung/Infusionslösung enthält 13,4 mg Cisatracuriumbesilat, entsprechend 10 mg Cisatracurium.

1 Ampulle mit 10 ml Injektionslösung/Infusionslösung enthält 26,8 mg Cisatracuriumbesilat, entsprechend 20 mg Cisatracurium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung/Infusionslösung

Klare, farblose bis schwach gelbe oder grünlich-gelbliche Lösung mit einem pH-Wert von 3,0–3,8.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Cisatracurium-hameln ist bei operativen und anderen Eingriffen sowie in der Intensivmedizin bei Erwachsenen und Kindern ab 1 Monat indiziert. Es kann als Begleitmedikation zur Allgemeinanästhesie oder zur Sedierung in der Intensivmedizin als Skelettmuskelrelaxans angewendet werden sowie zur Unterstützung einer endotrachealen Intubation und einer mechanischen Beatmung.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Cisatracurium sollte nur von oder unter der Aufsicht von Anästhesisten oder anderen Klinikern verabreicht werden, die mit der Anwendung und dem Wirkmechanismus von neuromuskulären Blockern vertraut sind, wobei die Voraussetzungen für eine endotracheale Intubation und eine künstliche Beatmung mit angemessener arterieller Oxygenierung gegeben sein müssen. Während der Verabreichung von Cisatracurium-hameln wird die Überwachung der neuromuskulären Funktion empfohlen, um die Dosierung den individuellen Erfordernissen anpassen zu können.

Dosierung

Anwendung als intravenöse Bolusinjektion

Dosierung bei Erwachsenen

Endotracheale Intubation

Die empfohlene Intubationsdosis von Cisatracurium beträgt 0,15 mg/kg (Körpergewicht) für Erwachsene. Gute Intubationsbedingungen sind üblicherweise innerhalb von 120 Sekunden nach Anwendung von Cisatracurium-hameln gegeben, wenn es nach Narkoseinduktion mit Propofol verabreicht wurde.

Anfangsdosis Cisatracurium (mg/kg KG)	Narkose- bedingungen	Zeit bis zu 90%iger 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 Einzelne Zuckungen des Daumenadduktors bzw. die erste Zuckung eines Vierfachreizes („train-of-four“) als Antwort auf eine supramaximale elektrische Stimulation des Nervus ulnaris.

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

In der oben stehenden Tabelle werden durchschnittliche pharmakodynamische Daten zusammengefasst, nachdem Cisatracurium in Dosen von 0,1 bis 0,4 mg/kg (Körpergewicht) an gesunde erwachsene Patienten während einer Narkose mit Opioiden (Thiopental/Fentanyl/Midazolam) oder Propofol verabreicht wurde.

Enfluran- oder Isofluran-Narkosen können die klinische Wirkdauer einer initialen Cisatracurium-Dosis um bis zu 15 % verlängern.

Erhaltungsdosis

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

Die wiederholte Verabreichung von Erhaltungsdosen führt zu keiner Kumulierung des neuromuskulär blockierenden Effekts.

Spontanerholung

Sobald die spontane Erholung von der neuromuskulären Blockade eintritt, ist deren Dauer bis zur vollständigen Erholung unabhängig von der verabreichten Cisatracurium-Dosis. Die mittleren Erholungszeiten betragen unter Opioid- oder Propofolanästhesie ungefähr 13 bzw. 30 Minuten für eine Erholung von 25 % auf 75 % bzw. von 5 % auf 95 %.

Aufhebung der neuromuskulären Blockade
Die durch die Verabreichung von Cisatracurium erzielte neuromuskuläre Blockade ist mit Standarddosen von Cholinesterasehem-

mern leicht reversibel. 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

Endotracheale Intubation (Kinder im Alter von 1 Monat bis 12 Jahren):

Wie bei Erwachsenen beträgt die empfohlene Dosierung für eine Intubation 0,15 mg/kg (Körpergewicht), schnell verabreicht über 5 bis 10 Sekunden. Die endotracheale Intubation kann 120 Sekunden nach der Verabreichung dieser Dosis durchgeführt werden. Pharmakodynamische Daten für diese Dosierung sind den folgenden Tabellen (siehe unten) zu entnehmen.

Die Anwendung von Cisatracurium zur Intubation bei Kindern der ASA-Klassen III-IV wurde nicht untersucht. Es liegen begrenzte Daten zum Einsatz von Cisatracurium bei Kleinkindern unter 2 Jahren während längeren oder größeren Eingriffen bzw. Operationen vor.

Bei Kindern von 1 Monat bis 12 Jahren zeigt Cisatracurium eine kürzere klinisch effektive Wirkdauer und ein rascheres spontanes Abklingprofil als bei Erwachsenen unter ähnlichen anästhetischen Bedingungen. Zwischen den Altersgruppen von 1 bis 11 Monaten und von 1 Jahr bis 12 Jahren zeigten sich geringfügige Unterschiede im pharmakodynamischen Profil, die in den folgenden Tabellen zusammengefasst sind.

Kinder von 1 Monat bis 11 Monaten

Dosis Cisatracurium mg/kg (Körpergewicht)	Narkose- bedingungen	Zeitspanne bis zur 90%igen Suppression (min)	Zeitspanne bis zur maximalen Suppression (min)	Zeitspanne 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

Kinder von 1 Jahr bis 12 Jahren

Dosis Cisatracurium mg/kg (Körpergewicht)	Narkose- bedingungen	Zeitspanne bis zur 90%igen Suppression (min)	Zeitspanne bis zur maximalen Suppression (min)	Zeitspanne 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 zur Intubation nicht erforderlich ist: Eine geringere Dosierung als 0,15 mg/kg kann angewendet werden. Die pharmakodynamischen Daten von Dosierungen von 0,08 mg/kg und 0,1 mg/kg für Kinder von 2 Jahren bis 12 Jahren werden in der nebenstehenden Tabelle angeführt.

Eine Anwendung von Cisatracurium nach vorheriger Gabe von Suxamethonium wurde bei Kindern klinisch nicht geprüft (siehe Abschnitt 4.5.).

Es ist damit zu rechnen, dass Halothan die klinisch effektive Wirkdauer von Cisatracurium um bis zu 20 % verlängern kann. Es liegen keine Daten über die pädiatrische Anwendung von Cisatracurium während einer Anästhesie mit anderen halogenisierten Fluorkohlenwasserstoff-Anästhetika vor. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass auch diese Substanzen die effektive klinische Wirkdauer einer Cisatracurium-Dosis verlängern.

Erhaltungsdosis (Kinder von 2 bis 12 Jahren)

Die neuromuskuläre Blockade kann mit Erhaltungsdosen von Cisatracurium verlängert werden. Bei Kindern von 2 bis 12 Jahren führt eine Dosis von 0,02 mg/kg Körpergewicht zu einer ungefähr 9-minütigen Verlängerung der klinisch effektiven neuromuskulären Blockade während einer Halothan-Anästhesie.

Die wiederholte Verabreichung von Erhaltungsdosen führt nicht zu einer Kumulierung des neuromuskulär blockierenden Effekts.

Für Kinder unter 2 Jahren gibt es aufgrund der unzureichenden Daten keine Empfehlungen zur Erhaltungsdosis. Allerdings deuten sehr begrenzte Daten aus klinischen Studien an Kindern unter 2 Jahren darauf hin, dass Erhaltungsdosierungen von 0,03 mg/kg eine neuromuskuläre Blockade während einer Opioid-Narkose um bis zu 25 Minuten verlängern.

Spontanerholung

Sobald es zu einer spontanen Erholung der neuromuskulären Blockade kommt, ist die Dauer bis zur vollständigen Erholung unabhängig von der applizierten Cisatracurium-Dosis. Während einer Opioid- oder Halothananästhesie betragen die mittleren Zeiten für eine Erholung von 25 % auf 75 % und für 5 % auf 95 % ungefähr 11 bzw. 28 Minuten.

Aufhebung der neuromuskulären Blockade

Die durch die Verabreichung von Cisatracurium erzielte neuromuskuläre Blockade ist mit Standarddosierungen von Cholinesterasehemmern leicht reversibel. Die mittleren Zeiten für eine Erholung von 25 % auf 75 % bzw. bis zur vollen 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 Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren

Die Aufrechterhaltung einer neuromuskulären Blockade kann durch die Infusion von Cisatracurium-hameln mit einer initialen Infusionsrate von 3 Mikrogramm/kg Körpergewicht/min (0,18 mg/kg/h) erreicht wer-

Dosis Cisatracurium mg/kg (Körpergewicht)	Narkosebedingungen	Zeitspanne bis zur 90%igen Suppression (min)	Zeitspanne bis zur maximalen Suppression (min)	Zeitspanne 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

den. Dabei wird eine 89 bis 99%ige T_1 -Suppression nach Anzeichen einer spontanen Erholung wiederhergestellt. Nach einer anfänglichen Periode der Stabilisierung der neuromuskulären Blockade sollte bei den meisten Patienten eine Infusionsrate von 1 Mikrogramm/kg Körpergewicht/min bis 2 Mikrogramm/kg Körpergewicht/min (0,06 bis 0,12 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 werden (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 gibt Richtlinien für den Einsatz von unverdünntem Cisatracurium-hameln.

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

Nach dem Absetzen der Infusion erfolgt die Spontanerholung von der neuromuskulären Blockade mit der gleichen Geschwindigkeit wie nach der Verabreichung einer einzelnen Bolusinjektion.

Anwendung als intravenöse Bolusinjektion und/oder intravenöse Infusion

Dosierung bei Erwachsenen

Dosierung bei Intensivpatienten
Cisatracurium-hameln kann erwachsenen Patienten auf der Intensivstation als Bolusinjektion und/oder als Infusion verabreicht werden.

Eine anfängliche Infusionsrate von 3 Mikrogramm/kg Körpergewicht/min (0,18 mg/kg/h) wird für erwachsene Patienten auf der Intensivstation empfohlen. Die Dosierungserfordernisse können zwischen den einzelnen Patienten sehr stark variieren und mit der Zeit zu- oder abnehmen. In klinischen Studien betrug die durchschnittliche Infusionsrate 3 Mikrogramm/kg/min (Bereich: 0,5 Mikrogramm/kg Körpergewicht/min bis 10,2 Mikrogramm/kg Körpergewicht/min [0,03 mg/kg/h bis 0,6 mg/kg/h]).

Infusionsrate von Cisatracurium-hameln

Körpergewicht des Patienten (kg)	Dosis (Mikrogramm/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

Bei Patienten auf der Intensivstation betrug die mittlere Zeit bis zur vollen Spontanerholung nach einer Langzeitinfusion von Cisatracurium (bis zu 6 Tagen) ungefähr 50 Minuten.

Das Erholungsprofil nach Cisatracurium-Infusionen bei Patienten auf der Intensivstation ist unabhängig von der Infusionsdauer.

Spezielle Bevölkerungsgruppen

Dosierung bei Neugeborenen (jünger als 1 Monat)

Die Anwendung von Cisatracurium bei Neugeborenen wurde nicht geprüft und daher wird Cisatracurium für diese Patientengruppe nicht empfohlen.

Dosierung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Cisatracurium hat bei diesen Patienten ein ähnliches pharmakodynamisches Profil wie bei jungen Erwachsenen, kann aber – ähnlich wie andere neuromuskuläre Blocker – einen etwas langsameren Wirkungseintritt zeigen.

Dosierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Cisatracurium hat bei diesen Patienten ein ähnliches pharmakodynamisches Profil wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, kann aber einen etwas langsameren Wirkungseintritt zeigen.

Dosierung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Lebererkrankungen im Endstadium sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Cisatracurium hat bei diesen Patienten ein ähnliches pharmakodynamisches Profil wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion, kann aber einen etwas schnelleren Wirkungseintritt zeigen.

Dosierung bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen

Nach Verabreichung in Form einer raschen Bolusinjektion (über 5–10 Sekunden) an erwachsene Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen (New York Heart Association Klasse I–III), die sich einer Koronararterienbypassimplantation unterzogen, wurde Cisatracurium in keiner der geprüften Dosierungen (bis zu 0,4 mg/kg

(8-mal ED₉₅) in Zusammenhang mit klinisch signifikanten kardiovaskulären Effekten gebracht. Allerdings gibt es bei diesen Patienten für Dosierungen von über 0,3 mg/kg nur limitierte Daten.

Der Einsatz von Cisatracurium bei Kindern mit Herzoperationen wurde nicht untersucht.

Art der Anwendung

Cisatracurium ist ein mittellang wirkender, nicht depolarisierender neuromuskulärer Blocker zur intravenösen Anwendung.

Cisatracurium-hameln enthält kein Konservierungsmittel und ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Das Arzneimittel muss vor der Anwendung visuell überprüft werden. Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar und farblos oder fast farblos bis leicht gelb/grünlich-gelb, praktisch frei von Partikeln sowie das Behältnis unbeschädigt ist. Wenn sich das Aussehen verändert hat oder das Behältnis beschädigt ist, muss das Arzneimittel verworfen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Cisatracurium, Atracurium oder Benzolsulfonsäure.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Produktspezifische Hinweise

Cisatracurium lähmt die Atemmuskulatur wie auch die Skelettmuskulatur. Es sind aber keine Wirkungen auf das Bewusstsein oder das Schmerzempfinden bekannt. Vorsicht ist geboten, wenn Cisatracurium an Patienten verabreicht wird, die allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auf andere neuromuskuläre Blocker gezeigt haben, da eine hohe Rate von Kreuzsensitivität (> 50 %) zwischen neuromuskulären Blockern beschrieben wurde.

Cisatracurium hat keine signifikanten vagolytischen oder ganglienblockierenden Eigenschaften. Cisatracurium hat keine klinisch signifikanten Wirkungen auf die Herzfrequenz und wirkt einer durch viele Anästhetika oder durch Vagusstimulation bei der Operation verursachten Bradykardie nicht entgegen.

Patienten mit Myasthenia gravis und anderen Formen neuromuskulärer Erkrankungen haben eine stark erhöhte Sensitivität gegenüber nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien gezeigt. Es wird empfohlen, bei diesen Patienten eine Anfangsdosis von 0,02 mg/kg nicht zu überschreiten.

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

Über die Anwendung von Cisatracurium bei Neugeborenen unter 1 Monat liegen keine Informationen vor, da es bei dieser Bevölkerungsgruppe nicht untersucht wurde.

Cisatracurium ist bei Patienten mit maligner Hyperthermie in der Anamnese nicht untersucht worden. Studien an für maligne Hyperthermie empfänglichen Schweinen weisen darauf hin, dass Cisatracurium dieses Syndrom nicht auslöst.

Es existieren keine Studien zur Anwendung von Cisatracurium bei Patienten, die unter induzierter Hypothermie (25 bis 28 °C) operiert werden. Es ist zu erwarten, dass die zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Relaxierung unter diesen Umständen benötigte Infusionsrate signifikant reduziert sein wird.

Die Anwendung von Cisatracurium bei Patienten mit Verbrennungen wurde nicht untersucht. Dennoch muss bei der Verabreichung von Cisatracurium an diese Patienten die Möglichkeit einer Dosiserhöhung und einer verkürzten Wirkungsdauer in Betracht gezogen werden.

Cisatracurium-hameln ist hypoton und darf nicht in die Infusionsleitung einer Bluttransfusion eingebracht werden.

Intensivpatienten

Nach Verabreichung hoher Dosen von Cisatracurium und Atracurium an Labortiere wurde der Metabolit Laudanosin mit vorübergehender Hypotonie und bei manchen Tierspezies mit cerebralen exzitatorischen Effekten in Zusammenhang gebracht. Bei den empfindlichsten Tierspezies traten diese Effekte bei ähnlichen Laudanosin-Plasmakonzentrationen auf, wie sie bei manchen Intensivpatienten nach einer verlängerten Atracurium-Infusion beobachtet wurden.

Übereinstimmend mit der geringeren erforderlichen Infusionsrate von Cisatracurium lagen die Plasma-Laudanosinkonzentrationen im Vergleich zu Atracuriuminfusionen bei ca. einem Drittel.

Es gab wenige Berichte über Krampfanfälle bei Intensivpatienten, die Atracurium und andere Präparate erhalten haben. Diese Patienten hatten für gewöhnlich eine oder mehrere Prädispositionen für Krampfanfälle (z. B. Schädeltrauma, hypoxische Enzephalopathie, Hirnödeme, virale Enzephalitis, Urämie). Ein kausaler Zusammenhang mit Laudanosin wurde nicht festgestellt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Viele Arzneimittel beeinflussen die Wirkungsstärke und/oder die Wirkungsdauer der nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien. Unter anderem sind folgende Wechselwirkungen bekannt:

Wirkungsverstärkung

- durch Narkosemittel wie Enfluran, Isofluran, Halothan (siehe Abschnitt 4.2) und Ketamin
- durch andere nicht depolarisierende Muskelrelaxantien
- durch andere Arzneimittel wie Antibiotika (u. a. Aminoglykoside, Polymyxine, Spectinomycin, Tetracycline, Lincomycin und Clindamycin)
- durch Antiarrhythmika (u. a. Propranolol, Kalziumkanalblocker, Lidocain, Procainamid und Chinidin)
- durch Diuretika (u. a. Furosemid und wahrscheinlich Thiazide, Mannitol und Azetazolamid)
- durch Magnesium- und Lithiumsalze
- Ganglienblocker (Trimetaphan, Hexamethonium).

Eine verminderte Wirkung wird nach vorangegangener chronischer Anwendung von Phenytoin oder Carbamazepin beobachtet.

Die vorherige Verabreichung von Suxamethonium hat keine Wirkung auf die Dauer der neuromuskulären Blockade nach Bolusgaben von Cisatracurium oder auf die erforderliche Infusionsrate.

Die Gabe von Suxamethonium mit dem Ziel, die Wirkung von nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien zu verlängern, kann zu einer verlängerten und komplexen Blockade führen, die unter Umständen mit Cholinesterasehemmern nur schwer reversibel ist.

In seltenen Fällen können bestimmte Arzneimittel eine bestehende Myasthenia gravis auslösen oder verschlimmern oder ein Myasthenie-Syndrom aktuell induzieren. Dadurch kann sich eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien ergeben. Zu diesen Arzneimitteln gehören verschiedene Antibiotika, Betablocker (Propranolol, Oxprenolol), Antiarrhythmika (Procainamid, Chinidin), Antirheumatika (Chloroquin, D-Penicillamin), Trimetaphan, Chlorpromazin, Steroide, Phenytoin und Lithium.

Eine Therapie mit Cholinesterasehemmern, die häufig bei der Behandlung der Alzheimer-Erkrankung verwendet werden, z. B. mit Donepezil, kann die Dauer und Stärke der neuromuskulären Blockade von Cisatracurium verkürzen bzw. abschwächen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Cisatracurium bei Schwangeren vor. Studien an Tieren zu Auswirkungen auf die Schwangerschaft, auf die embryonale/foetale Entwicklung, auf die Geburt und auf die postnatale Entwicklung sind unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Cisatracurium-hameln sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cisatracurium oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Für den gestillten Säugling kann ein Risiko nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit ist ein Einfluss auf das gestillte Kind nicht zu erwarten, wenn die Mutter das Stillen wieder aufnimmt, nachdem die Wirkungen der Substanz abgeklungen sind. Vorsichtshalber sollte das Stillen während der Behandlung und für mindestens 12 Stunden nach der Verabreichung von Cisatracurium-hameln unterbrochen werden.

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

Wie alle Anästhetika kann Cisatracurium-hameln einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Die Patienten dürfen nach einer Narkose mit Cisatracurium weder ein Fahrzeug führen noch Maschinen bedienen.

Über den Zeitfaktor sollte der Arzt individuell entscheiden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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

Sehr selten: anaphylaktische Reaktionen
Nach Verabreichung von neuromuskulären Blockern wurden anaphylaktische Reaktionen verschiedener Schweregrade beobachtet. Bei Patienten, die Cisatracurium in Verbindung mit einem oder mehreren Anästhetika erhielten, wurde sehr selten über schwere anaphylaktische Reaktionen berichtet.

Herzerkrankungen

Häufig: Bradykardie

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotonie

Gelegentlich: Hautrötung (Flush)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Bronchospasmus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Ausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Myopathie, Muskelschwäche

Es liegen einige Berichte über Muskelschwäche und/oder Myopathie nach einer verlängerten Anwendung von Muskelrelaxantien bei schwerkranken Patienten in der Intensivmedizin vor. Die meisten Patienten erhielten begleitend Kortikosteroide. Diese Vorfälle wurden selten in Verbindung mit Cisatracurium berichtet und ein kausaler Zusammenhang wurde nicht nachgewiesen.

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, Webseite: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Eine verlängerte Muskellähmung und deren Folgen sind die Hauptsymptome, die bei einer Überdosierung von Cisatracurium zu erwarten sind.

Behandlung

Es ist essentiell, die pulmonale Ventilation und die arterielle Oxygenierung bis zum Wiederauftreten einer adäquaten Spontan-

atmung aufrechtzuerhalten. Da das Bewusstsein durch Cisatracurium nicht beeinträchtigt wird, ist eine vollständige Sedierung erforderlich. Sobald es Anzeichen für eine Spontanerholung gibt, kann diese durch die Verabreichung von Cholinesterasehemmern beschleunigt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskelrelaxantien, peripher wirkende Mittel; andere quartäre Ammoniumverbindungen

ATC-Code: M03AC11

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

Klinische Studien haben gezeigt, dass Cisatracurium nicht zu einer dosisabhängigen Histaminfreisetzung führt, nicht einmal bei Dosierungen bis einschließlich $8 \times \text{ED}_{95}$.

Wirkmechanismus

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

Die ED_{95} (Dosis, die benötigt wird, um eine 95%ige Hemmung der Zuckbewegung des Musculus adductor pollicis bei Stimulation des Ulnarnerves hervorzurufen) für Cisatracurium wird unter Opioid-Anästhesie (Thiopental/Fentanyl/Midazolam) auf $0,05 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht geschätzt.

Die ED_{95} von Cisatracurium bei Kindern unter Halothannarkose beträgt $0,04 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei physiologischem pH-Wert und Körpertemperatur wird Cisatracurium im Körper durch Hofmann-Eliminierung (ein chemischer Reaktionsmechanismus) zu Laudanosin und dem monoquaternären Acrylatmetaboliten abgebaut. Das monoquaternäre Acrylat wird durch unspezifische Plasmaproteasen zum monoquaternären Alkohol hydrolysiert. Die Elimination von Cisatracurium ist weitgehend organunabhängig, aber die Leber und die Nieren sind die primären Eliminationswege für die Ausscheidung der entstehenden Metaboliten.

Diese Metaboliten von Cisatracurium besitzen keine neuromuskulär blockierende Aktivität.

Pharmakokinetik bei Erwachsenen

Die nicht kompartmentäre Pharmakokinetik von Cisatracurium war im untersuchten Bereich ($0,1 \text{ mg/kg}$ bis $0,2 \text{ mg/kg}$, d. h. 2 bis $4 \times \text{ED}_{95}$) dosisunabhängig.

Populationspharmakokinetische Modelle bestätigten diese Ergebnisse und weiteten sie bis $0,4 \text{ mg/kg}$ ($8 \times \text{ED}_{95}$) aus. In der folgenden Tabelle sind die pharmakokinetischen Parameter nach der Verabreichung von Cisatracurium-Dosen von $0,1 \text{ mg/kg}$ und $0,2 \text{ mg/kg}$ an gesunde, erwachsene chirurgische Patienten zusammengefasst.

Parameter	Bereich der Mittelwerte
Clearance	4,7 bis 5,7 ml/min/kg
Verteilungsvolumen im steady state	121 bis 161 ml/kg
Eliminationshalbwertszeit	22 bis 29 min

Pharmakokinetik bei älteren Patienten

Es gibt keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Cisatracurium zwischen älteren Patienten und jungen Erwachsenen. Auch das Erholungsprofil ist gleich.

Pharmakokinetik bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

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

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Cisatracurium nach einer Infusion entsprechen denen nach Verabreichung einer einzelnen Bolusinjektion. Das Erholungsprofil bei der Gabe von Cisatracurium als Infusion ist von der Dauer der Infusion unabhängig und entspricht dem nach Gabe einer einzelnen Bolusinjektion.

Pharmakokinetik bei Intensivpatienten

Wenn man Cisatracurium Intensivpflegepatienten als länger dauernde Infusion verabreicht, entspricht die Pharmakokinetik der, die man bei Gabe als Infusion oder Bolusinjektion an gesunde erwachsene chirurgische Patienten erhält. Das Erholungsprofil nach Cisatracurium-Infusionen ist auch bei Intensivpflegepatienten unabhängig von der Infusionsdauer.

Die Konzentrationen an Metaboliten sind bei Intensivpatienten mit abnormer renaler und/oder hepatischer Funktion (siehe Abschnitt 4.4.) erhöht. Diese Metaboliten tragen nicht zur neuromuskulären Blockade bei.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Cisatracurium war in einem mikrobiellen *In-Vitro*-Test bei Konzentrationen bis zu $5000 \mu\text{g/Versuchsplatte}$ nicht mutagen.

Bei einem zytogenetischen *In-Vivo*-Test bei Ratten wurden nach s.c.-Verabreichung von Dosen bis zu 4 mg/kg keine signifikanten chromosomalen Abnormalitäten beobachtet.

Cisatracurium war in Konzentrationen von $40 \mu\text{g/ml}$ und mehr in einem *In-Vitro*-Mutagenitätstest mit Mauslymphomzellen mutagen.

Dieser einzelne positive Befund bei einem Arzneistoff, der nicht häufig und/oder nur kurzfristig verabreicht wird, ist von fragwürdiger klinischer Relevanz.

Studien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

Fertilitätsstudien wurden nicht durchgeführt. In Reproduktionsstudien an Ratten wurden

keine Auswirkungen von Cisatracurium auf die foetale Entwicklung beobachtet.

Das Ergebnis eines Versuches zur intra-arteriellen Applikation bei Kaninchen ergab, dass Cisatracurium-Injektionslösung gut vertragen wird. Es wurden keine mit dem Arzneistoff in Zusammenhang stehenden Veränderungen beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzolsulfonsäure 1 % (zur pH-Wert-Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

Da Cisatracurium nur in sauren Lösungen stabil ist, darf es nicht mit alkalischen Lösungen, z. B. Thiopental-Natrium, in derselben Spritze gemischt oder durch dieselbe Nadel verabreicht werden.

Cisatracurium ist nicht kompatibel mit Ketorolac, Trometamol oder Propofol-Injektionsemulsion.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Ampulle: 24 Monate

Haltbarkeit nach Anbruch

Das Arzneimittel sollte sofort nach dem Öffnen der Ampulle verwendet werden.

Zubereitete Infusionslösung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Die gebrauchsfertige Zubereitung sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3 ml, 5 ml und 10 ml farblose Glas-Ampullen (Typ I)

Packungsgrößen:

1 Ampulle mit 2,5 ml
 5 Ampullen mit je 2,5 ml
 10 Ampullen mit je 2,5 ml
 50 Ampullen mit je 2,5 ml

1 Ampulle mit 5 ml
 5 Ampullen mit je 5 ml
 10 Ampullen mit je 5 ml
 50 Ampullen mit je 5 ml

1 Ampulle mit 10 ml
 5 Ampullen mit je 10 ml
 10 Ampullen mit je 10 ml
 50 Ampullen mit je 10 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Nach Verdünnung auf Konzentrationen zwischen 0,1 mg und 2 mg Cisatracurium/ml ist Cisatracurium-hameln für 24 Stunden bei 25 °C physikalisch und chemisch in folgenden Lösungen stabil:

Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %)

Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) und

Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 %)

Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 %)

Cisatracurium war mit folgenden häufig perioperativ eingesetzten Arzneimitteln kompatibel, wenn es unter Bedingungen gemischt wurde, die eine Gabe in eine laufende intravenöse Infusion über ein Y-förmiges Verbindungsstück simulierten: Alfentanilhydrochlorid, Droperidol, Fentanylcitrat, Midazolamhydrochlorid und Sulfentanilcitrat.

Wenn andere Arzneimittel durch dieselbe Verweilnadel oder -kanüle verabreicht werden wie Cisatracurium-hameln, wird empfohlen, dass jedes Arzneimittel mit einer adäquaten Menge einer geeigneten Infusionslösung ausgespült wird, z. B. Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %).

7. Inhaber der Zulassung

hameln pharma plus gmbh
 Langes Feld 13
 31789 Hameln

8. Zulassungsnummer

81736.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

30.09.2011

10. Stand der Information

Oktober 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt