

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cisatracurium-hameln 2 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

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

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

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 indiziert bei operativen und anderen Eingriffen bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 1 Monat. Es ist auch indiziert zur Anwendung bei Erwachsenen in der Intensivmedizin.

Cisatracurium-hameln kann als Begleitmedikation zur Allgemeinanästhesie oder zur Sedierung in der Intensivmedizin als Skelettmuskelrelaxans angewendet werden sowie zur Unterstützung der endotrachealen Intubation und der mechanischen Beatmung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Cisatracurium-hameln 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.

Hinweis zur Überwachung der Patienten
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 KG (KG = Körpergewicht) für Erwachsene. Gute

Initialdosis Cisatracurium (mg/kg KG)	Art der Narkose	Zeitspanne bis zu 90%iger T ₁ *-Suppression (min)	Zeitspanne bis zur maximalen T ₁ *-Suppression (min)	Zeitspanne bis zur 25%igen T ₁ *-Spontanerholung (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 Zuckung des Daumenadduktors bzw. die erste Zuckung eines Vierfachreizes („Train-of-four“) als Antwort auf eine supramaximale elektrische Stimulation des Nervus ulnaris.

Intubationsbedingungen sind innerhalb von 120 Sekunden nach Anwendung von Cisatracurium-hameln gegeben, wenn die Narkose mit Propofol eingeleitet wurde.

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 KG 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 KG unter Opioid- oder Propofol-Anästhesie verlängert die neuromuskuläre Blockade um ungefähr 20 Minuten.

Die wiederholte Verabreichung von Erhaltungsdosen führt nicht zu einer 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 Propofol-Anästhesie 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 Cholinesterasehemmern vollständig 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 bei Kindern im Alter von 1 Monat bis 12 Jahren

Wie bei Erwachsenen beträgt die empfohlene Cisatracuriumdosis für eine Intubation 0,15 mg/kg KG, 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 längerer oder größerer operativer Eingriffe vor.

Bei Kindern im Alter 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 wurden geringe Unterschiede im pharmakodynamischen Profil beobachtet, die in den folgenden Tabellen zusammengefasst sind.

Säuglinge im Alter von 1 bis 11 Monaten

Initialdosis Cisatracurium (mg/kg KG)	Art der Narkose	Zeitspanne bis zu 90%iger T ₁ *-Suppression (min)	Zeitspanne bis zur maximalen T ₁ *-Suppression (min)	Zeitspanne bis zur 25%igen T ₁ *-Spontanerholung (min)
0,15	Halothan	1,4	2,0	52
0,15	Opioid	1,4	1,9	47

Kleinkinder und Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren

Initialdosis Cisatracurium (mg/kg KG)	Art der Narkose	Zeitspanne bis zu 90%iger T ₁ *-Suppression (min)	Zeitspanne bis zur maximalen T ₁ *-Suppression (min)	Zeitspanne bis zur 25%igen T ₁ *-Spontanerholung (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 KG kann angewendet werden. Die pharmakodynamischen Daten für Dosierungen von 0,08 mg/kg KG und 0,1 mg/kg KG für Kinder von 2 Jahren bis 12 Jahren werden in der neben stehenden Tabelle angeführt.

Eine Anwendung von Cisatracurium nach vorheriger Gabe von Suxamethonium wurde bei Kindern klinisch bisher 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 Anwendung von Cisatracurium bei Kindern während einer Anästhesie mit anderen halogenisierten Fluorkohlenwasserstoff-Anästhetika vor. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass auch diese Substanzen die effektive klinische Wirkdauer von Cisatracurium verlängern.

Erhaltungsdosis bei Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren

Die neuromuskuläre Blockade kann mit Erhaltungsdosen von Cisatracurium verlängert werden. Bei Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren führt eine Dosis von 0,02 mg/kg KG 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 KG eine klinisch effektive neuromuskuläre Blockade während einer Opioid-Narkose um bis zu 25 Minuten verlängern.

Spontanerholung

Sobald die spontane Erholung von der neuromuskulären Blockade eintritt, ist deren Dauer bis zur vollständigen Erholung unabhängig von der verabreichten Cisatracurium-Dosis. Während einer Opioid- oder Halothan-Anästhesie 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 Standarddosen von Cholinesterasehemmern vollständig reversibel. 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 Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren

Die neuromuskuläre Blockade kann durch Infusion von Cisatracurium-hameln auf-

Kinder im Alter von 2 bis 12 Jahren

Dosis Cisatracurium (mg/kg KG)	Art der Narkose	Zeitspanne bis zu 90%iger T_1 *-Suppression (min)	Zeitspanne bis zur maximalen T_1 *-Suppression (min)	Zeitspanne bis zur 25%igen T_1 *-Spontanerholung (min)
0,08	Halothan	1,7	2,5	31
0,1	Opioid	1,7	2,8	28

* T_1 Einzelne Zuckung des Daumenadduktors bzw. die erste Zuckung eines Vierfachreizes („Train-of-four“) als Antwort auf eine supramaximale elektrische Stimulation des Nervus ulnaris.

rechterhalten werden. Nach den ersten Anzeichen einer Spontanerholung wird eine initiale Infusionsrate von 3 Mikrogramm/kg KG/min (0,18 mg/kg KG/h) empfohlen, um eine 89 bis 99%ige T_1 -Suppression zu erzielen. Nach einer anfänglichen Stabilisierungsphase der neuromuskulären Blockade sollte bei den meisten Patienten eine Infusionsrate von 1 bis 2 Mikrogramm/kg KG/min (0,06 bis 0,12 mg/kg KG/h) ausreichen, um die Blockade aufrechtzuerhalten.

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

Die Infusionsrate ist abhängig von der Cisatracurium-Konzentration in der Infusionslösung, dem angestrebten Grad der neuromuskulären Blockade und dem Gewicht des Patienten. Die unten stehende Tabelle gibt Richtlinien für die Infusion 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 in der gleichen Zeitspanne 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 KG/min (0,18 mg/kg KG/h) wird für erwachsene Patienten auf der Intensivstation empfohlen. Die Dosierungserfordernisse können zwischen den einzelnen Patienten sehr stark variieren und während der Behandlung zu- oder abnehmen. In klinischen Studien betrug die durchschnittliche Infusionsrate 3 Mikrogramm/kg KG/min

(Bereich: 0,5 bis 10,2 Mikrogramm/kg KG/min [0,03 bis 0,6 mg/kg KG/h]).

Bei Patienten auf der Intensivstation betrug die mittlere Zeit bis zur vollständigen 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 untersucht und ist daher 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 eingeschränkter Nierenfunktion

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 eingeschränkter Leberfunktion

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

Infusionsrate von Cisatracurium-hameln

Körpergewicht des Patienten (kg)	Infusionsrate bei Dosen (Mikrogramm/kg/min) von			
	1,0	1,5	2,0	3,0
20	0,6 ml/h	0,9 ml/h	1,2 ml/h	1,8 ml/h
70	2,1 ml/h	3,2 ml/h	4,2 ml/h	6,3 ml/h
100	3,0 ml/h	4,5 ml/h	6,0 ml/h	9,0 ml/h

Association Klasse I-III), die sich einer koronararteriellen Bypass-Operation unterzogen, traten bei keiner der untersuchten Dosierungen (bis einschl. 0,4 mg/kg KG (8-mal ED₉₅)) klinisch signifikante kardiovaskuläre Effekte auf. Allerdings gibt es bei diesen Patienten für Dosierungen von über 0,3 mg/kg KG nur limitierte Daten.

Der Einsatz von Cisatracurium bei Kindern in der Herzchirurgie wurde nicht untersucht.

Art der Anwendung

Cisatracurium-hameln ist ein mittellang wirkendes, nicht-depolarisierendes Muskelrelaxans zur intravenösen Anwendung.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Produktspezifische Hinweise

Cisatracurium lähmt die Atem- und die Skelettmuskulatur, ohne das Bewusstsein oder das Schmerzempfinden zu beeinträchtigen.

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 (siehe Abschnitt 4.3).

Cisatracurium hat keine signifikanten vagolytischen oder ganglienblockierenden Eigenschaften. Infolge dessen hat Cisatracurium 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 Muskelrelaxanzien gezeigt. Es wird empfohlen, bei diesen Patienten eine Anfangsdosis von 0,02 mg/kg 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 Patientengruppe nicht untersucht wurde.

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

Es existieren keine Studien zur Anwendung von Cisatracurium bei Patienten, die unter

induzierter Hypothermie (25 bis 28 °C) operiert werden.

Wie bei anderen Muskelrelaxanzien kann die Infusionsrate, die benötigt wird, um eine angemessene Relaxierung während des operativen Eingriffs zu erhalten, unter diesen Bedingungen signifikant reduziert sein.

Die Anwendung von Cisatracurium bei Patienten mit Verbrennungen wurde nicht untersucht. Wie bei anderen nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien 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 in Tierstudien 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.

Meldungen über Krampfanfälle bei Intensivpatienten, die Atracurium und andere Präparate erhalten haben, sind selten. Diese Patienten hatten für gewöhnlich eine oder mehrere medizinische Prädispositionen für Krampfanfälle (z. B. Schädeltrauma, hypoxische Enzephalopathie, Hirnödem, 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 von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien. Unter anderem sind folgende Wechselwirkungen bekannt:

Wirkungsverstärkung

- durch Narkosemittel wie Enfluran, Isofluran, Halothan (siehe Abschnitt 4.2) und Ketamin
- durch andere nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien
- durch 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 möglicherweise Thiazide, Mannitol und Azetazolamid)
- durch Magnesium- und Lithiumsalze und
- Ganglienblocker (Trimetaphan, Hexamethonium).

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

Eine vorhergehende 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 Muskelrelaxanzien 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 Muskelrelaxanzien 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. 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.

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit ist jedoch ein Einfluss auf das gestillte Kind nicht zu erwarten, wenn die Mutter wieder mit dem Stillen beginnt, nachdem die Wirkungen der Substanz abgeklungen sind. Als Vorsichtsmaßnahme sollte das Stillen während der Behandlung unterbrochen werden, und es wird empfohlen, für fünf Halbwertszeiten von Cisatracurium, d. h. etwa 3 Stunden nach der letzten Cisatracurium-Dosis oder nach dem Ende der Cisatracurium-Infusion, auf das Stillen zu verzichten.

Fertilität

Studien zur Fertilität wurden nicht durchgeführt.

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

Diesbezügliche Vorsichtsmaßnahmen sind bei der Anwendung von Cisatracurium nicht relevant. Cisatracurium wird immer in Kombination mit einem Allgemeinanästhetikum verwendet und daher gelten die üblichen Vorsichtsmaßnahmen nach Allgemeinanästhesie.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000, < 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, anaphylaktischer Schock

Nach der Verabreichung von Muskelrelaxanzien sind anaphylaktische Reaktionen verschiedener Schweregrade beobachtet worden, darunter auch anaphylaktischer Schock. Bei Patienten, die Cisatracurium in Verbindung mit einem oder mehreren Anästhetika erhielten, wurde sehr selten über schwere anaphylaktische Reaktionen berichtet.

Herzerkrankungen

Häufig: Bradykardie

Gefäßkrankungen

Häufig: Hypotonie
Gelegentlich: Hautrötung (Flush)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Bronchospasmus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Myopathie, Muskelschwäche

Es liegen einige Berichte über Muskelschwäche und/oder Myopathie nach einer verlängerten Anwendung von Muskelrelaxanzien 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: <http://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 damit die arterielle Oxygenierung bis zum Wiederauftreten einer adäquaten Spontanatmung 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: Muskelrelaxanzien, peripher wirkende Mittel; andere quartäre Ammoniumverbindungen

ATC-Code: M03AC11

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Studien haben gezeigt, dass Cisatracurium selbst bei Dosen bis einschließlich zur 8-fachen ED₉₅ nicht zu einer dosisabhängigen Histaminfreisetzung führt.

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 vollständig reversibel.

Die ED₉₅ (Dosis, die benötigt wird, um eine 95%ige Hemmung der Zuckbewegung des Daumenadduktors als Antwort auf die Stimulation des Nervus ulnaris hervorzurufen) von Cisatracurium wird unter Opioid-Anästhesie (Thiopental/Fentanyl/Midazolam) auf 0,05 mg/kg KG geschätzt.

Die ED₉₅ von Cisatracurium bei Kindern unter Halothannarkose beträgt 0,04 mg/kg KG.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Biotransformation/Elimination

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 Plasmaesterasen zum monoquaternären Alkoholmetaboliten 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 ist im untersuchten Dosierungsbereich (0,1 bis 0,2 mg/kg KG, d. h. 2 bis 4 × ED₉₅) dosisunabhängig. Populationspharmakokinetische Modelle bestätigten diese Ergebnisse und weiteten sie bis 0,4 mg/kg (8 × ED₉₅) aus. In der folgenden Tabelle sind die pharmakokinetischen Parameter nach der Verabreichung von Cisatracurium-Dosen von 0,1 mg/kg und 0,2 mg/kg an gesunde Erwachsene im Rahmen von operativen Eingriffen 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 eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

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 nach Infusion von Cisatracurium ist von der Dauer der Infusion unabhängig und entspricht dem nach Gabe einer einzelnen Bolusinjektion.

Pharmakokinetik bei Intensivpatienten

Die Pharmakokinetik von Cisatracurium bei Patienten auf der Intensivstation, die über längere Zeit Infusionen erhalten, ähnelt der bei gesunden Erwachsenen, die Infusionen oder einzelne Bolusinjektionen während einer Operation erhalten. Das Erholungsprofil nach Cisatracurium-Infusionen ist auch bei Patienten auf der Intensivstation unabhängig von der Infusionsdauer.

Die Konzentrationen an Metaboliten sind bei Intensivpatienten mit eingeschränkter renaler und/oder hepatischer Funktion (siehe Abschnitt 4.4.) erhöht. Diese Metaboliten besitzen keine neuromuskulär blockierende Aktivität.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Aussagekräftige Studien zur akuten Toxizität konnten mit Cisatracurium nicht durchgeführt werden. Hinsichtlich der Symptome siehe Abschnitt 4.9.

Subakute Toxizität:

Dreiwöchige Studien mit wiederholter Anwendung von Cisatracurium bei Hunden und Affen lieferten keinen Hinweis auf eine Cisatracurium-spezifische Toxizität.

Mutagenität

Cisatracurium war in einem mikrobiellen *In-Vitro*-Test bei Konzentrationen bis zu 5.000 Mikrogramm/Versuchsplatte nicht mutagen.

In vivo wurden in einer zytogenetischen Studie an der Ratte keine signifikanten Chromosomenschäden bei subkutanen Dosen von bis zu 4 mg/kg beobachtet.

In einem *In-Vitro*-Mutagenitätstest an Maus-Lymphomazellen war Cisatracurium in Konzentrationen von 40 Mikrogramm/ml und höher mutagen.

Der positive Befund aus dem *In-vitro*-Test erscheint für Cisatracurium, das nur selten und/oder kurzzeitig angewendet wird, von fragwürdiger klinischer Relevanz.

Kanzerogenität

Studien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Fertilitätsstudien wurden nicht durchgeführt. Reproduktionsstudien an Ratten haben keinen negativen Einfluss von Cisatracurium auf die Fötalentwicklung dieser Spezies gezeigt.

Lokale Verträglichkeit

Die Ergebnisse einer Studie an Kaninchen mit intra-arterieller Applikation von Cisatracurium zeigten eine gute Verträglichkeit. 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 verwen-

det 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.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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.

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

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 erwies sich mit folgenden häufig perioperativ eingesetzten Arzneimitteln kompatibel, wenn es unter Bedingungen gemischt wurde, die eine Gabe in eine laufende intravenöse Infusion über einen Y-förmigen Zugang simulierten: Alfentanil-

hydrochlorid, 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 %).

Wenn Cisatracurium in eine kleine Vene injiziert wird, sollte es, wie bei anderen intravenös verabreichten Arzneimitteln, mit einer geeigneten Infusionslösung z. B. Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %), durch die Vene gespült werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

81736.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
30.09.2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10.02.2017

10. Stand der Information

Juni 2021

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt