

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atracurium-hameln 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 10 mg Atracuriumbesilat.

1 Ampulle mit 2,5 ml Injektionslösung enthält 25 mg Atracuriumbesilat.

1 Ampulle mit 5,0 ml Injektionslösung enthält 50 mg Atracuriumbesilat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Das Produkt ist eine klare, farblose Lösung mit einem pH-Wert von 3,00–3,65 und einer Osmolalität von 10–30 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Intravenöse Anwendung bei operativen und anderen Eingriffen sowie in der Intensivmedizin.

Atracuriumbesilat wird als Zusatz bei Allgemeinnarkosen, zur Erleichterung der endotrachealen Intubation sowie der künstlichen Beatmung angewendet.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Zur Ermittlung der individuell erforderlichen Dosis ist bei der Verabreichung von Muskelrelaxantien wie Atracuriumbesilat ein neuromuskuläres Monitoring zu empfehlen.

• Anwendung als Injektion bei Erwachsenen

Atracurium-hameln wird als intravenöse Injektion verabreicht und darf nicht intramuskulär verabreicht werden.

Relaxation

In Abhängigkeit von der gewünschten vollständigen Relaxationsdauer können 0,3–0,6 mg Atracuriumbesilat/kg KG i.v. verabreicht werden. Die Wirkungsdauer beträgt 15–35 Minuten.

Intubation

Nach der i.v. Injektion von 0,5–0,6 mg Atracuriumbesilat/kg KG kann die endotracheale Intubation in der Regel innerhalb von 90 Sekunden durchgeführt werden.

Repetitions-Dosen:

Die vollständige neuromuskuläre Blockade kann mit Repetitions-Dosen von 0,1–0,2 mg Atracuriumbesilat/kg verlängert werden. Im Allgemeinen muss die erste Erhaltungsdosis 20 bis 45 Minuten nach dem initialen Bolus gegeben werden, weitere Dosen werden nach Bedarf im Abstand von jeweils 15 bis 25 Minuten verabreicht.

In jedem Fall sollte die Gabe von Repetitions-Dosen auf die individuellen Anforderungen und Reaktionen des Patienten abgestimmt werden.

Kumulative Effekte in Bezug auf die neuromuskulär blockierende Wirkung sind bei Verabreichung dieser Repetitions-Dosen nicht zu erwarten.

Die Spontanerholung stellt sich ca. 35 Minuten nach Ende der vollständigen Relaxation – gemessen an der Wiederherstellung der tetanischen Antwort auf 95 % der neuromuskulären Funktion – wieder ein.

Sobald Zeichen einer Spontanerholung erkennbar sind, kann der neuromuskuläre Block, hervorgerufen durch Atracuriumbesilat, schnell durch übliche Dosen von Cholinesterasehemmstoffen wie Neostigmin oder Edrophonium – nach vorheriger oder gleichzeitiger Verabfolgung von Atropin oder Glycopyrroniumbromid – ohne Anzeichen einer Rekarisierung aufgehoben werden.

• Anwendung als Infusionslösung bei Erwachsenen

Atracurium-hameln ist hypotonisch und darf nicht über die Infusionsleitung einer Bluttransfusion zugeführt werden. In diesem Fall muss die Substanz über eine separate Infusionsleitung verabreicht werden.

Nach einer initialen Bolusinjektion von 0,3–0,6 mg Atracuriumbesilat/kg kann Atracuriumbesilat zur Aufrechterhaltung der neuromuskulären Blockade bei operativen Eingriffen von längerer Dauer als kontinuierliche Infusion in Dosen von 0,3–0,6 mg/kg/h verabreicht werden.

Atracurium-hameln kann auch während kardiopulmonaler Bypass-Operationen in der oben angegebenen Dosis infundiert werden.

Da bei Körpertemperaturen von 25–26 °C (tiefe Hypothermie) die Inaktivierung von Atracuriumbesilat verlangsamt erfolgt, reicht bei diesen niedrigen Körpertemperaturen etwa die Hälfte der oben angegebenen Dosis zur Aufrechterhaltung der vollständigen neuromuskulären Blockade aus.

Die Atracuriumbesilat-Injektionslösung kann mit den unter 6.6 aufgeführten Infusionslösungen verdünnt werden.

• Dosisempfehlungen für Kinder, ältere Patienten, Patienten mit beeinträchtigter Leber- und/oder Nierenfunktion, kardiovaskulären Erkrankungen oder Verbrennungen und bei der Anwendung im intensivmedizinischen Bereich

Anwendung bei Kindern:

Kinder über 1 Monat erhalten die für Erwachsene empfohlene Dosis ebenfalls auf der Basis mg/kg KG.

Anwendung bei Neugeborenen

Die Anwendung von Atracuriumbesilat bei Neugeborenen wird nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 5.1). Sollte eine neuromuskuläre Blockade bei Neugeborenen oder Frühgeborenen erforderlich sein, so ist die Dosis deutlich zu reduzieren.

Anwendung bei älteren Patienten

Die oben angegebenen Dosierungsempfehlungen gelten auch für ältere Patienten. Die Höhe der Initialdosen sollte sich jedoch im unteren Dosisbereich bewegen, und die Verabreichung des Arzneimittels sollte langsam erfolgen.

Anwendung bei Patienten mit beeinträchtigter Leber- und/oder Nierenfunktion:

Atracuriumbesilat kann unabhängig von dem Schweregrad einer Leber- oder Nierenfunktionsstörung – auch bei sehr stark eingeschränkten Funktionen dieser Organe – in den oben genannten Standard Dosen verabreicht werden.

Anwendung bei Patienten mit Herz- oder Kreislauf-Erkrankungen

Patienten mit schweren Herz- oder Kreislauf-Erkrankungen reagieren unter Umständen empfindlicher auf vorübergehende hypotone Zustände (siehe auch 4.4). Bei diesen Patienten sollte daher Atracuriumbesilat langsam und/oder in geteilten Dosen über einen Zeitraum von ca. 1–2 Minuten verabreicht werden.

Anwendung bei Patienten mit Verbrennungen

Bei Patienten mit Verbrennungen kann sich gegenüber nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien wie Atracuriumbesilat eine herabgesetzte Ansprechbarkeit entwickeln. Bei diesen Patienten können in Abhängigkeit von der Zeit, die seit der Verbrennung vergangen ist, und dem Ausmaß der Verletzung höhere Atracuriumbesilat-Dosen erforderlich sein.

Anwendung im intensivmedizinischen Bereich (ICU)

Ergibt sich beim Einsatz von Atracuriumbesilat im intensivmedizinischen Bereich im Rahmen der künstlichen Beatmung die Notwendigkeit zur Langzeitanwendung, so sind der Nutzen und das Risiko einer neuromuskulären Blockade gegeneinander abzuwägen.

Nach optionaler Gabe einer initialen Bolusinjektion von 0,3–0,6 mg Atracuriumbesilat/kg können zur Aufrechterhaltung der neuromuskulären Blockade durch kontinuierliche Infusion zwischen 11 und 13 Mikrogramm/kg/min (entspr. 0,66–0,78 mg/kg/h) verabreicht werden. Dabei ist zu beachten, dass nach bisherigen Erfahrungen die im Einzelfall erforderliche Dosis stark variieren kann; so wurden 4,5 Mikrogramm/kg/min (0,27 mg/kg/h) bis 29,5 Mikrogramm/kg/min (1,77 mg/kg/h) verabreicht. Darüber hinaus können sich die erforderlichen Dosen in Abhängigkeit von der Anwendungsdauer ändern. Aus diesem Grund sollte die Infusionsrate durch ständige Überwachung peripherer Nerven dem Bedarf angepasst werden.

Die Zeit bis zur Spontanerholung von der neuromuskulären Blockade nach Atracuriumbesilatinfusion bei Intensivpatienten ist unabhängig von der Verabreichungsdauer. Wie in klinischen Studien beobachtet, stellt sich ein TOF (train of four)-Verhältnis (das Verhältnis des Spitzenwertes der vierten Kontraktion zur ersten in einer Reihe von vier) > 0,75 durchschnittlich 60 Minuten nach Absetzen von Atracuriumbesilat ein (Bereich zwischen 32 und 108 Minuten, n = 6).

Die zurzeit vorliegenden wenigen Untersuchungsergebnisse bezüglich der Langzeitanwendung von Atracuriumbesilat lassen nur einen geringen Einfluss einer Hämodilution oder Hämodialyse auf die Plasmaspiegel

von Atracuriumbesilat und seiner Metaboliten erkennen.

Die Auswirkungen der Hämoperfusion auf die Plasmaspiegel von Atracuriumbesilat und seinen Metaboliten sind nicht bekannt.

4.3. Gegenanzeigen

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

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Genau wie alle anderen Muskelrelaxantien lähmt auch Atracuriumbesilat die Atem- und Skelettmuskulatur, ohne das Bewusstsein zu beeinträchtigen. Deshalb darf Atracuriumbesilat ausschließlich von einem erfahrenen Anästhesisten nur an Patienten unter Vollnarkose oder an ausreichend sedierte Intensivpatienten verabreicht werden. Geräte und Personal zur endotrachealen Intubation und zur künstlichen Beatmung müssen – ebenso wie ein Antidot – zur sofortigen Verfügung stehen.

Atracurium-hameln darf nicht intramuskulär verabreicht werden.

Wie bei anderen nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien ist bei Patienten mit Myasthenia gravis, Eaton-Lambert-Syndrom oder anderen neuromuskulären Erkrankungen, bei denen die Wirkung nicht-depolarisierender Substanzen zur neuromuskulären Blockade verstärkt wird, mit erhöhter Empfindlichkeit gegenüber Atracuriumbesilat zu rechnen. Bei solchen Patienten ist eine Reduktion der Atracuriumbesilat-Dosis und die Prüfung der neuromuskulären Blockade mithilfe eines Stimulators der peripheren Nerven von besonderer Bedeutung. Ähnliche Vorsichtsmaßnahmen sind bei Patienten mit schweren Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichts bzw. des Elektrolythaushalts oder mit Karzinomatose erforderlich.

Wie auch andere Muskelrelaxantien kann Atracuriumbesilat während der Verabreichung – bei entsprechend empfindlichen Patienten – zur Histaminfreisetzung führen. Die Verabreichung an Patienten mit einer Anamnese, die eine erhöhte Sensibilität gegen Histamin vermuten lässt, sollte deshalb mit Vorsicht erfolgen. Die Histaminfreisetzung kann verringert werden, wenn Atracuriumbesilat langsam oder in mehreren Dosen über einen Zeitraum von mindestens einer Minute verabreicht wird.

Insbesondere bei Patienten mit einer Allergie- oder Asthmanamnese ist in vereinzelten Fällen nach der Anwendung von Atracuriumbesilat mit einem Bronchospasmus zu rechnen. In solchen Fällen muss die Anwendung von Atracuriumbesilat unter besonders sorgfältiger ärztlicher Beobachtung erfolgen. Bei Asthma-Patienten, die auf der Intensivstation mit hohen Kortikosteroiddosen und Substanzen zur neuromuskulären Blockade behandelt werden, ist die Überwachung des Kreatinphosphokinaspiegels in Erwägung zu ziehen.

Bei Patienten, die besonders empfindlich auf einen Abfall des arteriellen Blutdrucks

reagieren können, wie z. B. bei Patienten mit Hypovolämie, sollte Atracuriumbesilat langsam oder in mehreren Dosen über einen Zeitraum von 1–2 Minuten verabreicht werden.

Wird Atracurium-hameln in eine kleine Vene injiziert, sollte diese nach der Injektion mit einer physiologischen Kochsalzlösung durchgespült werden.

Werden weitere Anästhetika durch den gleichen venösen Zugang verabreicht, ist es wichtig, dass nach jedem Arzneimittel eine ausreichende Menge Wasser für Injektionszwecke oder physiologischer Kochsalzlösung nachgespült wird.

Innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs weist Atracuriumbesilat keine signifikanten Vagus- oder Ganglien-blockierenden Effekte auf. Infolgedessen hat Atracuriumbesilat innerhalb dieses Bereichs keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Herzfrequenz. Bradykardien nach Gabe anderer bei der Anästhesie verwendeter Arzneimittel oder nach Vagusreizung während der Operation werden durch Atracuriumbesilat nicht kompensiert und treten daher möglicherweise verstärkt auf.

Atracurium-hameln ist hypotonisch und darf nicht über die Infusionsleitung einer Bluttransfusion zugeführt werden, da sonst die Gefahr einer Hämolyse besteht. Achtung: Die Lösung hat einen pH-Wert von 3,0 bis 3,7! (Näheres über Unverträglichkeitsreaktionen siehe Abschnitt 6.2).

Wie bei anderen nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien kann sich bei Patienten mit Verbrennungen eine herabgesetzte Ansprechbarkeit entwickeln (siehe auch Abschnitt 4.2).

Hinweise:

Atracuriumbesilat hat keinen direkten Einfluss auf den Innenaugendruck und ist deshalb auch für den Einsatz bei chirurgischen Eingriffen in der Ophthalmologie verwendbar.

Untersuchungen an Schweinen, die für das Auftreten der malignen Hyperthermie besonders disponiert sind, ergaben, dass Atracuriumbesilat dieses Syndrom nicht auslöst. Klinische Untersuchungen bei entsprechend empfindlichen Patienten erbrachten das gleiche Ergebnis.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der durch Atracuriumbesilat hervorgerufene neuromuskuläre Block kann durch die gleichzeitige Gabe von Inhalationsanästhetika wie z. B. Halothan, Isofluran, Enfluran, Sevofluran und Desfluran verstärkt werden. Die im Folgenden aufgeführten Arzneimittel können bei gleichzeitiger Verabreichung mit nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien wie Atracuriumbesilat zu einer Verstärkung und/oder Verlängerung der neuromuskulären Blockade führen:

- Antibiotika einschließlich Aminoglykoside, Polymyxine, Spectinomycin, Tetracycline, Lincomycin, Clindamycin und Vancomycin
- Antiarrhythmika: Procainamid, Chinidin, Lidocain

- Betablocker: Propranolol
- Calciumantagonisten
- Diuretika: Furosemid und möglicherweise Mannitol, Thiazid-Diuretika
- Acetazolamid
- Magnesiumsulfat
- Ketamin
- Lithiumsalze
- Dantrolen
- Ganglienblocker: Trimethaphan und Hexamethonium.

In seltenen Fällen können bestimmte Arzneimittel das Krankheitsbild einer bestehenden Myasthenia gravis verschlechtern, einer latenten Myasthenia gravis zum Ausbruch verhelfen oder selbst diese Erkrankung auslösen. In diesen Fällen ist mit einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Atracuriumbesilat zu rechnen.

Zu diesen Arzneimitteln, die die vorgenannten Ereignisse auslösen können, zählen:

- Betablocker (Propranolol, Oxprenolol)
- Antiarrhythmika (Procainamid, Chinidin)
- Chloroquin
- D-Penicillamin
- verschiedene Antibiotika
- Trimethaphan
- Chlorpromazin
- Steroide
- Phenytoin
- Lithium.

Bei Patienten, die regelmäßig mit Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin) behandelt werden, ist es wahrscheinlich, dass der Wirkungseintritt von Atracuriumbesilat verzögert und die Dauer der neuromuskulären Blockade verkürzt sind.

Die Verabreichung von Kombinationen anderer nicht-depolarisierender Muskelrelaxantien in Verbindung mit Atracuriumbesilat kann einen Relaxationsgrad hervorrufen, der ausgeprägter ist als nach Gabe einer äquivalenten Atracuriumbesilat-Dosis zu erwarten wäre. Diese synergistischen Effekte können von einer Arzneistoff-Kombination zur anderen variieren.

Depolarisierende Muskelrelaxantien wie Suxamethoniumchlorid sollten nicht zur Verlängerung einer neuromuskulären Blockade, die durch nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien wie Atracuriumbesilat hervorgerufen wurde, verabreicht werden, da dies zu einer verlängerten und komplexen neuromuskulären Blockade führen kann, die mit Cholinesterasehemmstoffen nur schwer zu antagonisieren ist.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Atracuriumbesilat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Untersuchungen zum Einfluss auf Schwangerschaft, fötale/embryonale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung sind unvollständig (siehe Abschnitt 5.3). Atracuriumbesilat sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-/Risiko-Abwägung in der Schwangerschaft verabreicht werden. Der plazentare Übergang ist gering. Der Einsatz im empfohlenen Dosisbereich bei Kaiserschnitt-Patientinnen hat keine nachhaltigen Folgen

für die Neugeborenen gezeigt. Atracuriumbesilat ist daher auch zur Aufrechterhaltung der Muskelrelaxation bei Kaiserschnitt geeignet.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Atracuriumbesilat in die Muttermilch übertritt. Wegen der kurzen Halbwertszeit sind Auswirkungen auf den Säugling nicht zu erwarten, wenn die Mutter nach Abklingen der Substanzwirkung das Stillen (wieder) aufnimmt. Vorsichtshalber sollte nach Verabreichung von Atracuriumbesilat 24 Stunden auf das Stillen verzichtet werden.

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

Da das Arzneimittel unter Vollnarkose verabreicht wird, darf der Patient nach der Narkose nicht am Straßenverkehr teilnehmen, keine Maschinen bedienen und nicht ohne sicheren Halt arbeiten. Über den Zeitfaktor hat der Arzt individuell zu entscheiden. Der Patient sollte sich nur in Begleitung nach Hause begeben und keinen Alkohol zu sich nehmen.

4.8. Nebenwirkungen

Sehr häufig: ($\geq 1/10$)
Häufig: ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich: ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$)
Selten: ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten: ($< 1/10.000$)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Es wurden nach Verabreichung von Atracuriumbesilat in Kombination mit einem oder mehreren Anästhetika schwere anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen bis hin zum Schock, Kreislaufversagen und Herzstillstand beobachtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Bei intensivmedizinisch betreuten Patienten, die neben Atracuriumbesilat noch weitere Arzneimittel erhielten, wurde von Krampfanfällen berichtet. Diese Patienten wiesen jedoch eine oder mehrere Vorerkrankungen auf, die Krampfanfälle auslösen können (z.B. Schädel-Hirn-Traumata, zerebrale Ödeme, Virusezephalitiden, hypoxische Enzephalopathien und Urämien). In klinischen Studien konnte selbst nach wochenlanger Dauerinfusion des Arzneimittels zwischen den Plasma-Laudanosinpiegeln (Metabolit) und dem Auftreten von Krampfanfällen kein Zusammenhang festgestellt werden (s. auch Abschnitt 5.2).

Herzkrankungen

Häufig: Tachykardie

Gefäßerkrankungen

Häufig: Geringer vorüber gehender Blutdruckabfall

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Häufig: Bronchospasmus, Keuchen
Sehr selten: Laryngospasmus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Urticaria, Hautrötung

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Nach prolongierter Anwendung von Atracuriumbesilat bei schwerkranken Patienten auf der Intensivstation wurden Muskelschwäche und/oder Myopathie beobachtet. Die meisten Patienten erhielten begleitende Kortikosteroide. Der kausale Zusammenhang mit der Atracuriumbesilat-Therapie ist nicht eindeutig.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9. Überdosierung

Anzeichen einer Überdosierung:

Verlängerte Muskelrelaxation und deren Folgen sind die hauptsächlichsten Erscheinungsbilder einer Überdosierung.

Therapie bei einer Überdosierung:

Patienten, die einer Kreislaufstützung bedürfen, sind entsprechend zu lagern und benötigen neben ausreichender Flüssigkeitszufuhr/Volumenersatz ggf. ein vasokonstriktiv wirkendes Medikament.

In solchen Fällen ist es wichtig, den Luftweg freizuhalten und bis zum Einsetzen der Spontanatmung die künstliche Beatmung (assisted positive pressure ventilation) fortzusetzen. Da das Bewusstsein durch Atracuriumbesilat nicht beeinträchtigt wird, ist der Patient vollständig zu sedieren. Die Erholung kann durch die Verabreichung von Cholinesterasehemmstoffen beschleunigt werden, die zusammen mit Atropin oder Glycopyrroniumbromid verabreicht werden, sobald Zeichen einer Spontanerholung erkennbar sind.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: peripheres Muskelrelaxans (Quarternäre Ammoniumverbindung)/ATC-Code: M03A C04.

Atracurium-hameln ist ein nicht-depolarisierendes mittellang wirkendes Muskelrelaxans.

Atracuriumbesilat beeinflusst spezifisch die neurophysiologischen Vorgänge an der motorischen Endplatte, indem es Acetylcholin kompetitiv von seinen Rezeptoren verdrängt. Durch die Besetzung der Endplatte mit Atracuriumbesilat wird deren weitere Depolarisation verhindert. Der Skelettmuskel wird gelähmt, da die Erregung der motorischen Nerven nicht mehr zur Muskulatur weitergeleitet wird.

Durch die Hemmung des Acetylcholin-Abbaus mittels Cholinesterasehemmstoffen, wie z.B. Neostigmin oder Edrophonium, wird eine Erhöhung der Acetylcholin-Konzentration an allen cholinergen Synapsen erzielt. Das Gleichgewicht zwischen Atracuriumbesilat (Antagonist) und Acetylcholin (Agonist) wird zugunsten des Agonisten verschoben. Eine Reizüberleitung ist wieder möglich.

Kinder und Jugendliche:

Die begrenzten Daten bei Neugeborenen aus der Literatur weisen auf eine erhöhte Variabilität in der Zeit bis zum Beginn und der Dauer der Wirkung von Atracurium in dieser Population verglichen mit älteren Kindern hin.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Der Wirkungseintritt und die Wirkdauer von Atracuriumbesilat sind dosisabhängig.

Nach Gabe von 0,3 mg Atracuriumbesilat/kg wurden beim Menschen nach 3 Minuten Plasmakonzentrationen von ca. 3 Mikrogramm/ml gemessen.

Die Inaktivierung von Atracuriumbesilat erfolgt auf zwei Wegen:

1. durch Hofmann-Eliminierung, einen nicht-enzymatischen Prozess, der bei physiologischem pH und physiologischer Temperatur stattfindet und
2. durch Esterhydrolyse, die durch unspezifische Plasmaesterasen katalysiert wird.

Innerhalb des physiologischen Bereichs führen Schwankungen des Blut-pH und der Körpertemperatur zu keiner signifikanten Änderung der Wirkdauer des Arzneimittels.

Untersuchungen mit entsprechendem Patienten-Plasma ergaben, dass die Metabolisierung von Atracuriumbesilat durch einen Pseudocholinesterasemangel im Plasma nicht beeinträchtigt wird.

Plasmaproteinbindung

Die Plasmaproteinbindung von Atracuriumbesilat beträgt etwa 82 %. Plasmaproteine beeinflussen weder die Geschwindigkeit noch die Art und Weise des Atracuriumbesilat-Abbaus.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit für Atracuriumbesilat beträgt 20 bis 30 Minuten. Das Ende der neuromuskulär blockierenden Wirkung von Atracuriumbesilat erfolgt unabhängig von seiner hepatischen Metabolisierung oder renalen Ausscheidung. Es ist deshalb nicht zu erwarten, dass eine gestörte Nieren-, Leber- oder Kreislauffunktion die Wirkdauer von Atracuriumbesilat beeinträchtigt.

In tierexperimentellen Untersuchungen wurde die alleinige Verabreichung von Laudanosin – einem Metaboliten von Atracuriumbesilat –

mit zerebral erregenden Wirkungen in Verbindung gebracht. Obwohl bei Intensivpatienten nach der Anwendung von Atracuriumbesilat Krampfanfälle beobachtet wurden, wurden diese in keinem Fall, selbst nach wochenlanger Dauerinfusion, auf Atracuriumbesilat oder Laudanosin zurückgeführt. Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion sind die Metaboliten in höherer Konzentration vorhanden, die aber keinen Einfluss auf die muskelrelaxierende Wirkung haben.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Genotoxizität

Atracuriumbesilat war nicht mutagen in Bakterien und Knochenmarkszellen von Ratten. Eine schwache mutagene Aktivität in Säugerzellen *in vitro* wurde nur in zytotoxischen Konzentrationen beobachtet.

Kanzerogenität

Untersuchungen zur Kanzerogenität von Atracuriumbesilat wurden nicht durchgeführt.

Embryo-Fetotoxizität

Aus den Ergebnissen tierexperimenteller Untersuchungen geht hervor, dass Atracuriumbesilat keine signifikanten Effekte auf die Embryonalentwicklung hat.

Studien zu Auswirkungen auf die foetale Entwicklungsphase wurden nicht durchgeführt.

Fertilität

Fertilitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke
Benzolsulfonsäure

6.2. Inkompatibilitäten

Atracuriumbesilat darf nicht in derselben Spritze mit Thiopental oder anderen alkalischen Lösungen bzw. Substanzen gemischt werden, da alkalische pH-Werte zur Inaktivierung von Atracuriumbesilat führen.

Daher muss zwischen der Infusion von Atracuriumbesilat und Thiopental eine Spülung der Kanüle erfolgen, um die Bildung von Aggregaten zu verhindern, die eine anaphylaktoide Reaktion hervorrufen können.

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

6.3. Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Ampulle: 2 Jahre

Geöffnete Ampulle: Nach dem Öffnen der Ampulle ist das Produkt sofort zu verwenden.

Infusionslösungen nach Herstellung:

In 0,9%iger Natriumchloridlösung wurde eine chemische und physikalische Haltbarkeit bis zu 24 Stunden bei 30 °C, in weiteren gebräuchlichen Infusionslösungen bis zu 4 bzw. 8 Stunden demonstriert (siehe Abschnitt 6.6).

Infusionslösung	Haltbarkeit
1. 0,9%ige NaCl-Lösung BP (G/V)	24 Stunden
2. 5%ige Glucose-Lösung BP (G/V)	8 Stunden
3. Ringer-Lösung USP	8 Stunden
4. 0,18%ige NaCl-Lösung mit 4%iger Glucose-Lösung BP (G/V)	8 Stunden
5. Ringer-Lactat-Lösung nach Hartmann BP	4 Stunden

Bei Mischungen mit diesen Lösungen bis zu Konzentrationen von 0,5 mg Atracuriumbesilat/ml und darüber; sind die Lösungen bei Tageslicht und Temperaturen bis zu 30 °C in den genannten Zeiträumen haltbar.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Produkt sofort zu verwenden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung beim Anwender. In der Regel darf eine maximale Aufbewahrungszeit von 24 Stunden bei einer Temperatur von 2–8 °C nicht überschritten werden, falls die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgte.

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 oder 5 ml Ampullen aus farblosem Glas, Typ I.

Packung mit 5 Ampullen zu 2,5 ml
Packung mit 10 Ampullen zu 2,5 ml
Packung mit 5 × 10 Ampullen zu 2,5 ml

Packung mit 5 Ampullen zu 5 ml
Packung mit 10 Ampullen zu 5 ml
Packung mit 5 × 10 Ampullen zu 5 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Atracurium-hameln wird zur i.v. Injektion oder Infusion verwendet.

Vor der Verabreichung ist das Aussehen des Arzneimittels zu überprüfen (ebenso nach Verdünnung). Wenn die Lösung nicht klar, farblos und partikelfrei ist oder wenn die Ampulle beschädigt ist, ist das Produkt zu verwerfen.

Nur zur einmaligen Verabreichung verwenden.

Nicht verwendete Injektionslösung aus angebrochenen Ampullen ist zu verwerfen!

Bewahren Sie alle Arzneimittel sorgfältig und außerhalb der Reichweite von Kindern auf.

Atracuriumbesilat ist mit folgenden Infusionslösungen kompatibel (mischbar):
1. 0,9%ige NaCl-Lösung BP (G/V)
2. 5%ige Glucose-Lösung BP (G/V)
3. Ringer-Lösung USP
4. 0,18%ige NaCl-Lösung mit 4%iger Glucose-Lösung BP (G/V)
5. Ringer-Lactat-Lösung nach Hartmann BP

7. INHABER DER ZULASSUNG

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

45221.00.00

9. DATUM DER ERTEILTEN ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15.06.1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
15.06.2009

10. STAND DER INFORMATION

April 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt