

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cisatracurium Accord 2 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung
Cisatracurium Accord 5 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Cisatracurium Accord 2 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung

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

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

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

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

Eine Durchstechflasche mit 25 ml Lösung enthält 50 mg Cisatracurium (als Cisatracuriumbesilat).

Cisatracurium Accord 5 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung

1 ml Injektionslösung/Infusionslösung enthält 5 mg Cisatracurium (als 6,70 mg Cisatracuriumbesilat).

Eine Durchstechflasche mit 30 ml Lösung enthält 150 mg Cisatracurium (als Cisatracuriumbesilat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung/Infusionslösung

Klare, farblose bis leicht gelbe oder grünlich-gelbe Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Cisatracurium ist indiziert bei operativen und anderen Eingriffen bei Erwachsenen und Kindern ab 1 Monat. Cisatracurium ist außerdem bei Erwachsenen zur Anwendung in der Intensivmedizin angezeigt. Cisatracurium 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 und Art der Anwendung

Cisatracurium darf nur von oder unter der Aufsicht von Anästhesisten oder anderen Ärzten angewendet werden, die mit der Anwendung und dem Wirkmechanismus von neuromuskulären Blockern vertraut sind. Die Voraussetzungen für eine endotracheale Intubation und eine künstliche Beatmung mit angemessener arterieller Oxygenierung müssen gegeben sein.

Es ist zu beachten, dass Cisatracurium nicht in derselben Spritze gemischt oder mit derselben Nadel verabreicht werden darf wie Propofol-Injektionsemulsion oder alkalische Lösungen wie Thiopental-Natrium (siehe Abschnitt 6.2).

Dieses Arzneimittel enthält kein antimikrobielles Konservierungsmittel und ist zur einmaligen Anwendung bei einem Patienten vorgesehen.

Hinweis zur Überwachung

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

Anwendung als intravenöse Bolusinjektion*Dosierung bei Erwachsenen*

Endotracheale Intubation. Die empfohlene Intubationsdosis von Cisatracurium beträgt für Erwachsene 0,15 mg/kg (Körpergewicht). Bei dieser Dosis waren gute bis hervorragende Intubationsbedingungen innerhalb von 120 Sekunden nach Anwendung von Cisatracurium gegeben, wenn es nach Einleitung der Anästhesie mit Propofol verabreicht wurde.

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

In Tabelle 1 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.

Siehe Tabelle 1 auf der folgenden Seite.

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) bei Opioid- oder Propofolanästhesie bewirkt eine zusätzliche, klinisch effektive neuromuskuläre Blockade 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 Mi-

nuten 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 leicht reversibel. Die mittleren Erholungszeiten von 25 % auf 75 % bzw. bis zur vollständigen klinischen Erholung (T4:T1-Ratio $\geq 0,7$) 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) Cisatracurium, schnell verabreicht über 5 bis 10 Sekunden. Bei dieser Dosis waren binnen 120 Sekunden nach der Verabreichung von Cisatracurium gute bis hervorragende Bedingungen für eine endotracheale Intubation gegeben. Pharmakodynamische Daten für diese Dosierung sind den Tabellen 2, 3 und 4 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 Eingriffen bzw. Operationen vor.

Bei Kindern von 1 Monat bis 12 Jahren zeigt Cisatracurium eine kürzere klinisch effektive Wirkdauer und ein rascheres spontanes Erholungsprofil 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 Tabelle 2 und 3 zusammengefasst sind.

Siehe Tabellen 2 und 3 auf der folgenden Seite.

Wenn Cisatracurium zur Intubation nicht erforderlich ist: Es kann eine geringere Dosierung als 0,15 mg/kg angewendet werden. Die pharmakodynamischen Daten von Dosierungen von 0,08 und 0,1 mg/kg für Kinder von 2 Jahren bis 12 Jahren werden in Tabelle 4 angeführt.

Siehe Tabelle 4 auf der folgenden Seite.

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 Anwendung von Cisatracurium bei Kindern bei einer Anästhesie mit anderen halogenisierten Fluorkohlen-

Tabelle 1: Durchschnittliche pharmakodynamische Daten für Cisatracurium in unterschiedlichen Dosierungen

Anfangsdosis von Cisatracurium in mg/kg (Körpergewicht)	Narkosebedingungen	Zeit bis 90%iger T1* Suppression (min)	Zeit bis zur maximalen T1* Suppression (min)	Zeit bis zur 25%igen spontanen T1*-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.

Tabelle 2: Kinder im Alter von 1 bis 11 Monaten

Cisatracurium Dosis mg/kg (Körpergewicht)	Narkosebedingungen	Zeit bis 90%iger T1* Suppression (min)	Zeit bis zur maximalen T1* Suppression (min)	Zeit bis zur 25%igen spontanen T1*-Erholung (min)
0,15	Halothan	1,4	2,0	52
0,15	Opioid	1,4	1,9	47

Tabelle 3: Kinder im Alter von 1 bis 12 Jahren

Cisatracurium Dosis mg/kg (Körpergewicht)	Narkosebedingungen	Zeit bis 90%iger T1* Suppression (min)	Zeit bis zur maximalen T1* Suppression (min)	Zeit bis zur 25%igen spontanen T1*-Erholung (min)
0,15	Halothan	2,3	3,0	43
0,15	Opioid	2,6	3,6	38

Tabelle 4: Kinder im Alter von 2 bis 12 Jahren

Cisatracurium Dosis mg/kg (Körpergewicht)	Narkosebedingungen	Zeit bis 90%iger T1* Suppression (min)	Zeit bis zur maximalen T1* Suppression (min)	Zeit bis zur 25%igen spontanen T1*-Erholung (min)
0,08	Halothan	1,7	2,5	31
0,1	Opioid	1,7	2,8	28

wasserstoff-Anästhetika vor. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass auch diese Substanzen die effektive klinische Wirkungsdauer 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 neunminütigen Verlängerung der klinisch effektiven neuromuskulären Blockade während einer Halothananästhesie.

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 Erhaltungsdosen von 0,03 mg/kg eine neuromuskuläre Blockade während einer Opioidnarkose um bis zu 25 Minuten verlängern könnten.

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 11 bzw. 28 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 Standarddosierungen von Cholinesterasehemmern leicht reversibel.

Die mittleren Zeiten für eine Erholung von 25 % auf 75 % bzw. bis zur vollen klinischen Erholung (T₄:T₁-Ratio $\geq 0,7$) betragen ungefähr 2 bzw. 5 Minuten, wenn der Antagonist bei einer durchschnittlichen T₁-Erholung von 13 % verabreicht wird.

Anwendung als intravenöse Infusion

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

Eine neuromuskuläre Blockade kann durch die Infusion von Cisatracurium aufrechterhalten werden. Nach Anzeichen einer Spontanerholung wird eine anfängliche Infusionsrate von 3 Mikrogramm/kg/min (0,18 mg/kg/h) empfohlen, um eine 89 bis 99%ige T₁-Suppression wiederherzustellen. Nach einer anfänglichen Periode der Stabilisierung der neuromuskulären Blockade sollte bei den meisten Patienten eine Infusionsrate von 1 bis 2 Mikrogramm/kg/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 Cisatracurium-Konzentration in der Infusionslösung, dem angestrebten Grad der neuromuskulären Blockade und dem Gewicht des Patienten. Tabelle 5 liefert Richtwerte für die Verabreichung von unverdünntem Cisatracurium Accord 2 mg/ml als Injektion/Infusion.

Siehe Tabelle 5.

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.

Dosierung bei Neugeborenen (jünger als 1 Monat)

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

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 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 als schnelle Bolusinjektion (über 5 – 10 Sekunden) an erwachsene Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen (New York Heart Association Klasse I-III), die sich einer Koronararterien-Bypass-Operation 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 Körpergewicht nur limitierte Daten.

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

Dosierung bei Intensivpatienten

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

Eine anfängliche Infusionsrate von 3 Mikrogramm/kg/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 bis 10,2 Mikrogramm/kg Körpergewicht/min [0,03 bis 0,6 mg/kg/h]).

Tabelle 6 liefert Richtwerte für die Verabreichung von unverdünntem Cisatracurium Accord 5 mg/ml als Injektion/Infusion.

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.

Siehe Tabelle 6.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Cisatracurium Accord ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Cisatracurium, Atacurium 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. Cisatracurium darf nur von oder unter der Aufsicht von Anästhesisten oder anderen Ärzten verabreicht werden, die mit der Anwendung und dem Wirkmechanismus von neuromuskulären Blockern vertraut sind. Die Voraussetzungen für eine endotracheale Intubation und eine künstliche Beatmung mit angemessener arterieller Oxygenierung müssen gegeben sein.

Vorsicht ist geboten, wenn Cisatracurium an Patienten verabreicht wird, die 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. Cisatracurium hat daher auch 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 Blockern 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,

Tabelle 5: Infusionsrate von Cisatracurium Accord 2 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung

Patient (Körpergewicht) (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

Tabelle 6: Infusionsrate von Cisatracurium 5 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung

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

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 nicht auslöst.

Es existieren keine Studien zur Anwendung von Cisatracurium bei Patienten, die unter induzierter Hypothermie (25°C bis 28°C) operiert wurden. 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 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 zerebralen 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 niedrigen erforderlichen Infusionsrate von Cisatracurium lagen die Laudanosin-Plasmakonzentrationen im Vergleich zu Atracurium-Infusionen 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 Wirkstärke und/oder die Wirkdauer der nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien. Unter anderem sind folgende Wechselwirkungen bekannt:

Verstärkung der Wirkung

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

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 verschlimmern, eine latente Myasthenia gravis auslösen 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.

Verringerung der Wirkung

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

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.

Keine Auswirkung

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

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 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 24 Stunden nach der Verabreichung dieses Arzneimittels unterbrochen werden.

Fertilität

Fertilitätsstudien 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, da das Arzneimittel immer in Kombination mit einem Allgemeinanästhetikum verabreicht wird. Daher gelten die üblichen Vorsichtsmaßnahmen nach Allgemeinnarkose.

4.8 Nebenwirkungen

Daten aus internen klinischen Studien wurden zusammengefasst, um die Häufigkeiten von sehr häufigen bis gelegentlich auftretenden Nebenwirkungen festzustellen.

Siehe Tabellen 7 und 8 auf der folgenden Seite.

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

Es liegen einige Berichte über Muskelschwäche und/oder Myopathie nach einer längeren 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.

Tabelle 7: Daten aus klinischen Studien

Organsystem-klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10 000)
Herzerkrankungen		Bradykardie			
Gefäßerkrankungen		Hypotonie	Hautrötung		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Bronchospasmus		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Ausschlag		

Tabelle 8: Nach der Zulassung erhobene Daten

Organsystem-klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10 000)
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktische Reaktionen
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen					Myopathie, Muskelschwäche

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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 Spontanatmung aufrecht zu erhalten. 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 quaternäre Ammoniumverbindungen

ATC-Code: M03A C11

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Studien am Menschen haben gezeigt, dass Cisatracurium nicht zu einer dosisabhängigen Histaminfreisetzung führt, nicht einmal bei Dosierungen bis einschließlich 8 x ED₉₅.

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 ED₉₅ (Dosis, die benötigt wird, um eine 95%ige Hemmung der Zuckerbewegung des Musculus adductor pollicis bei Stimulation des Ulnarnerves hervorzurufen) für Cisatracurium wird unter Opioidanästhesie (Thiopental/Fentanyl/ Midazolam) auf 0,05 mg/kg Körpergewicht geschätzt.

Die ED₉₅ von Cisatracurium bei Kindern unter Halothannarkose beträgt 0,04 mg/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 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 besitzen keine neuromuskulär blockierende Aktivität.

Pharmakokinetik bei Erwachsenen

Die nicht kompartmentäre Pharmakokinetik von Cisatracurium war im untersuchten Bereich (0,1 bis 0,2 mg/kg, d. h. 2 bis 4 x ED₉₅) dosisunabhängig.

Populationspharmakokinetische Modelle bestätigten diese Ergebnisse und weiteten sie bis 0,4 mg/kg (8 x ED₉₅) aus. In Tabelle 9 sind die pharmakokinetischen Parameter nach der Verabreichung von Cisatracurium-Dosen von 0,1 und 0,2 mg/kg an gesunde, erwachsene chirurgische Patienten zusammengefasst.

Siehe Tabelle 9.

Tabelle 9

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 während der 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

Wird Cisatracurium Intensivpatienten 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 Intensivpatienten 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 Akute Toxizität

Aussagekräftige Studien zur akuten Toxizität von Cisatracurium konnten nicht durchgeführt werden.

Hinsichtlich der Toxizitätssymptome siehe Abschnitt 4.9.

Sub-akute Toxizität:

Studien mit wiederholter Verabreichung an Hunde und Affen für drei Wochen zeigten keine Substanz-spezifischen toxischen Symptome.

Mutagenität

Cisatracurium war in einem mikrobiellen in vitro-Mutagenitätstest in Konzentrationen bis zu 5000 µg/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 µg/ml und höher in einem in vitro-Mutagenitätstest mit Mauslymphomzellen mutagen.

Ein einzelner positiver Befund bei einem Arzneistoff, der nicht häufig und/oder nur kurzzeitig verabreicht wird, ist von fragwürdiger klinischer Relevanz.

Karzinogenität

Studien zur Karzinogenität wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Fertilitätsstudien wurden nicht durchgeführt. Reproduktionsstudien an Ratten haben keine negativen Auswirkungen von Cisatracurium auf die foetale Entwicklung aufgezeigt.

Lokale Verträglichkeit

Das Ergebnis einer intraarteriellen Studie an Kaninchen zeigte, dass die Cisatracurium-Injektion gut vertragen wird. Es wurden keine mit dem Arzneistoff in Zusammenhang stehenden Veränderungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Benzolsulfonsäure (zur pH-Wert-Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Der Abbau von Cisatracuriumbesilat erfolgt nachgewiesen schneller in Ringer-Laktatlösung und Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 %) und Ringer-Laktatlösung als in den in Abschnitt 6.6 angeführten Infusionslösungen.

Es wird daher empfohlen, Ringer-Laktatlösung sowie Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 %) und Ringer-Laktatlösung nicht als Verdünnungsmittel bei der Zubereitung von Cisatracurium für die Infusion zu verwenden.

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

Haltbarkeit vor Verdünnung: 2 Jahre.

Haltbarkeit nach Verdünnung: Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für mindestens 24 Stunden bei 5 °C und 25 °C bei Konzen-

trationen von 0,1 und 2 mg/ml in PVC- und Nicht-PVC-Infusionsbeutel (siehe Abschnitt 6.6) 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. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus farblosem Glas (Typ I) mit Gummistopfen und Aluminium-Bördelkappe.

Cisatracurium Accord 2 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung:

2,5 ml, 5 ml, 10 ml Durchstechflaschen: Packungen mit 1 und 5 Durchstechflaschen.

25 ml Durchstechflasche: Packungen mit 1 und 2 Durchstechflaschen

Cisatracurium Accord 5 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung:

30 ml Durchstechflasche: Packungen mit 1 und 5 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

Nur klare, nahezu farblose bis leicht gelbliche/grünlich-gelbliche Lösung dürfen verwendet werden.

Das Arzneimittel muss vor der Anwendung visuell geprüft werden; wenn sich das Aussehen verändert hat oder das Behältnis beschädigt ist, muss das Arzneimittel verworfen werden.

Nach Verdünnung auf Konzentrationen zwischen 0,1 mg und 2 mg Cisatracurium/ml ist die Cisatracurium Injektionslösung/Infusionslösung für mindestens 24 Stunden bei 5 °C und bei 25 °C physikalisch und chemisch in folgenden Lösungen stabil (bei Aufbewahrung in Behältnissen aus PVC- oder Nicht-PVC):

accord**Cisatracurium Accord 2 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung**
Cisatracurium Accord 5 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung

Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %)

Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 %)

Natriumchlorid-Lösung 18 mg/ml (0,18 %) und Glucose-Lösung 40 mg/ml (4 %)

Natriumchlorid-Lösung 45 mg/ml (0,45 %) und Glucose-Lösung 25 mg/ml (2,5 %)

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

Da das Arzneimittel keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe enthält, sollte die Verdünnung direkt vor der Anwendung vorgenommen werden, oder aber die verdünnte Lösung wie unter Abschnitt 6.3 beschrieben, aufbewahrt werden.

Cisatracurium ist 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 dieses Arzneimittel, wird empfohlen, dass jedes Arzneimittel mit einer ausreichenden 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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMERN

91266.00.00
91267.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

05.12.2014

10. STAND DER INFORMATION

03/2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig