

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cisatracurium Hikma 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

1 Ampulle mit 2,5 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 5 mg Cisatracurium.

1 Ampulle mit 5 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 10 mg Cisatracurium.

1 Ampulle mit 10 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 20 mg Cisatracurium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektion-/Infusionslösung

Farblose bis schwach gelbe oder grünlich-gelbe Lösung.
Praktisch frei von sichtbaren Partikeln.

4. KLINISCHE ANGABEN

Cisatracurium Hikma ist ein nicht-depolarisierendes Muskelrelaxans von mittlerer Wirkdauer zur intravenösen Anwendung.

4.1 Anwendungsgebiete

Cisatracurium Hikma ist indiziert bei chirurgischen und anderen Eingriffen bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 1 Monat.

Cisatracurium ist auch indiziert zur Anwendung bei Erwachsenen während Intensivtherapie.

Cisatracurium Hikma kann als Zusatz bei Allgemeinanästhesie oder im Rahmen der Sedierung im intensivmedizinischen Bereich zur Relaxierung der Muskulatur sowie zur Erleichterung der endotrachealen Intubation und der künstlichen Beatmung angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Cisatracurium Hikma darf nur von einem Anästhesisten oder unter Aufsicht eines Anästhesisten oder eines anderen Arztes, der mit der Anwendung und Wirkung von Muskelrelaxanzien vertraut ist, angewendet werden. Die Möglichkeiten zur endotrachealen Intubation, zum Erhalt der Lungenventilation und zur angemessenen arteriellen Oxygenierung müssen zur Verfügung stehen.

Es ist zu beachten, dass Cisatracurium weder mit Propofol-Injektionsemulsion noch mit alkalischen Lösungen wie Thiopental-Natrium in derselben Spritze oder gleichzeitig durch dieselbe Nadel verabreicht werden darf (siehe Abschnitt 6.2).

Cisatracurium Hikma enthält keine antimikrobiellen Konservierungsmittel und ist zur einmaligen Anwendung bei einem Patienten bestimmt.

Hinweis zur Überwachung

Wie bei anderen Muskelrelaxanzien wird auch während der Anwendung von Cisatracurium Hikma die Überwachung der neuromuskulären Funktion empfohlen, um die Dosierung den individuellen Erfordernissen anpassen zu können.

Anwendung durch intravenöse Bolusinjektion

Dosierung bei Erwachsenen

Endotracheale Intubation:

Die empfohlene Dosis Cisatracurium zur Intubation von Erwachsenen beträgt 0,15 mg/kg Körpergewicht. Diese Dosis bewirkt 120 Sekunden nach der Anwendung von Cisatracurium gute bis sehr gute Intubationsbedingungen, wenn die Anästhesie mit Propofol eingeleitet wurde.

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

In der folgenden Tabelle werden die durchschnittliche pharmakodynamischen Daten zusammengefasst, nachdem Cisatracurium in Dosen von 0,1 bis 0,4 mg/kg Körpergewicht bei gesunden erwachsenen Patienten während einer Anästhesie mit Opioiden (Thiopental/Fentanyl/Midazolam) oder Propofol angewendet wurde.

Dosis Cisatracurium mg/kg Körpergewicht	Art der Anästhesie	Zeitspanne bis zu einer 90 %igen T1*- Suppression (Minuten)	Zeitspanne bis zu einer maximalen T1*- Suppression (Minuten)	Zeitspanne bis zu einer 25 %igen T1*- Spontan- erholung (Minuten)
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.

Bei einer Enfluran- oder Isofluran-Anästhesie kann die Wirkdauer einer Anfangsdosis Cisatracurium um bis zu 15 % verlängert sein.

Erhaltung der Relaxation:

Die neuromuskuläre Blockade kann mit Erhaltungsdosen von Cisatracurium verlängert werden. Eine Dosis von 0,03 mg/kg Körpergewicht verlängert die neuromuskuläre Blockade während einer Opioid- oder Propofol-Anästhesie um ca. 20 Minuten.

Aufeinanderfolgende Erhaltungsdosen haben keinen kumulativen Effekt auf die neuromuskuläre Blockade.

Spontanerholung:

Sobald die spontane Erholung von der neuromuskulären Blockade einsetzt, ist die Zeitspanne bis zur vollständigen Erholung unabhängig von der verabreichten Cisatracurium-Dosis. Während einer Opioid- oder Propofol-Anästhesie betragen die durchschnittlichen Zeiten von einer 25 %igen bis zu einer 75 %igen Erholung bzw. von einer 5 %igen bis zu einer 95 %igen Erholung ca. 13 bzw. 30 Minuten.

Aufhebung der neuromuskulären Blockade:

Die neuromuskuläre Blockade nach der Anwendung von Cisatracurium kann durch übliche Dosen von Cholinesterase-Hemmstoffen vollständig aufgehoben werden. Die mittleren Zeiten von einer 25 %igen bis zu einer 75 %igen Erholung bzw. bis zur vollständigen klinischen Erholung (T4:T1-Verhältnis $\geq 0,7$) betragen ca. 4 bzw. 9 Minuten nach Verabreichung des Antidots bei einer durchschnittlichen T1-Erholung von 10 %.

Dosierung bei Kindern

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

Wie bei Erwachsenen beträgt die empfohlene Intubationsdosis von Cisatracurium 0,15 mg/kg Körpergewicht, die schnell über 5 bis 10 Sekunden verabreicht werden soll. 120 Sekunden nach der Verabreichung dieser Dosis lässt sich die endotracheale Intubation gut vornehmen. Pharmakodynamische Daten für diese Dosierung sind den nachfolgenden Tabellen zu entnehmen.

Die Anwendung von Cisatracurium zur Intubation bei Kindern der ASA-Klassen III – IV wurde nicht untersucht. Zur Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren bei lang andauernden oder großen chirurgischen Eingriffen liegen nur begrenzte Daten vor.

Cisatracurium hat bei Kindern im Alter von 1 Monat bis 12 Jahren eine kürzere klinische Wirkdauer und ein schnelleres Spontanerholungsprofil als bei Erwachsenen unter ähnlichen Anästhesiebedingungen. Geringe Unterschiede im pharmakodynamischen Profil wurden in der Altersgruppe von 1 bis 11 Monaten und 1 bis 12 Jahren beobachtet, die in den nachfolgenden Tabellen zusammengefasst werden.

Kinder im Alter von 1 Monat bis 11 Monate

Dosis Cisatracurium mg/kg Körpergewicht	Art der Anästhesie	Zeitspanne bis zu einer 90 %igen T1*-Suppression (Minuten)	Zeitspanne bis zu einer maximalen T1*-Suppression (Minuten)	Zeitspanne bis zu einer 25 %igen T1*-Spontanerholung (Minuten)
0,15	Halothan	1,4	2,0	52

0,15	Opioid	1,4	1,9	47
------	--------	-----	-----	----

Kinder im Alter von 1 Monat bis 12 Jahre

Dosis Cisatracurium mg/kg Körpergewicht	Art der Anästhesie	Zeitspanne bis zu einer 90 %igen T1*- Suppression (Minuten)	Zeitspanne bis zu einer maximalen T1*- Suppression (Minuten)	Zeitspanne bis zu einer 25 %igen T1*- Spontan- erholung (Minuten)
0,15	Halothan	2,3	3,0	43
0,15	Opioid	2,6	3,6	38

Wenn Cisatracurium Hikma zur Intubation nicht erforderlich ist

kann eine geringere Dosierung als 0,15 mg/kg angewendet werden. Pharmakodynamische Daten für Dosen von 0,08 und 0,1 mg/kg KG bei Kindern von 2 bis 12 Jahren sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Dosis Cisatracurium mg/kg Körpergewicht	Art der Anästhesie	Zeitspanne bis zu einer 90 %igen T1*- Suppression (Minuten)	Zeitspanne bis zu einer maximalen T1*- Suppression (Minuten)	Zeitspanne bis zu einer 25 %igen T1*- Spontan- erholung (Minuten)
0,08	Halothan	1,7	2,5	31
0,1	Opioid	1,7	2,8	28

Die Anwendung von Cisatracurium nach vorheriger Gabe von Suxamethonium wurde bei Kindern nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.5.).

Es besteht die Möglichkeit, dass Halothan die klinische Wirkungsdauer einer Cisatracurium-Dosis um bis zu 20 % verlängert. Es liegen keine Erkenntnisse zur Anwendung von Cisatracurium bei Kindern während einer Anästhesie mit anderen halogenierten Fluorkohlenwasserstoff-Anästhetika vor. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass auch diese Substanzen die effektive klinische Wirkungsdauer einer Dosis Cisatracurium verlängern.

Erhaltung der Relaxation (Kinder 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 verlängert eine Dosis von 0,02 mg/kg Körpergewicht die klinisch effektive neuromuskuläre Blockade während einer Halothan-Anästhesie um ca. 9 weitere Minuten. Aufeinanderfolgende Erhaltungsdosen haben keinen kumulativen Effekt auf die neuromuskuläre Blockade.

Für Kinder unter 2 Jahren sind keine ausreichenden Daten für eine entsprechende Empfehlung zur Erhaltungsdosis vorhanden. Es liegen jedoch sehr begrenzte Daten aus klinischen Studien bei Kindern unter 2 Jahren vor, die darauf schließen lassen, dass eine Erhaltungsdosis von 0,03 mg/kg Körpergewicht die klinisch effektive neuromuskuläre

Blockade möglicherweise um eine Dauer von bis zu 25 Minuten während einer Opioid-Anästhesie verlängert.

Spontanerholung:

Sobald die Erholung von der neuromuskulären Blockade eintritt, ist die Zeitspanne bis zur vollständigen Erholung unabhängig von der verabreichten Cisatracurium-Dosis. Während einer Opioid- oder Halothan-Anästhesie beträgt die durchschnittliche Dauer von einer 25 %igen bis zu einer 75 %igen Erholung bzw. von einer 5 %igen bis zu einer 95 %igen Erholung ca. 11 bzw. 28 Minuten.

Aufhebung der neuromuskulären Blockade: Die neuromuskuläre Blockade nach der Anwendung von Cisatracurium kann durch übliche Dosen von Cholinesterase-Hemmstoffen vollständig aufgehoben werden. Die mittlere Zeit von einer 25 %igen bis zu einer 75 %igen Erholung bzw. bis zur vollständigen klinischen Erholung (T4:T1-Verhältnis $\geq 0,7$) beträgt ca. 2 bzw. 5 Minuten nach Verabreichung des Antagonisten bei einer durchschnittlichen T1-Erholung von 13 %.

Anwendung durch intravenöse Infusion

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

Die neuromuskuläre Blockade kann durch Infusion von Cisatracurium aufrechterhalten werden. Nach den ersten Anzeichen einer Spontanerholung wird eine anfängliche Infusionsrate von 3 Mikrogramm/kg Körpergewicht/min (0,18 mg/kg/h) empfohlen, um eine 89 %ige bis 99 %ige T1-Unterdrückung zu erzielen. Nach der anfänglichen Stabilisierungsphase der neuromuskulären Blockade sollte eine Infusionsrate von 1-2 Mikrogramm/kg Körpergewicht/min (0,06 bis 0,12 mg/kg/h) ausreichen, um die neuromuskuläre Blockade in diesem Bereich bei den meisten Patienten aufrechtzuerhalten.

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

Die Infusionsrate hängt von der Konzentration von Cisatracurium in der Infusionslösung, dem gewünschten Grad der neuromuskulären Blockade und dem Gewicht des Patienten ab.

Die folgende Tabelle enthält Richtlinien für den Einsatz von unverdünntem Cisatracurium.

Infusionsrate von Cisatracurium Hikma 2 mg/ml Injektionslösung

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

Eine kontinuierliche Infusion mit konstanter Infusionsrate von Cisatracurium ist nicht mit einer progressiven Zu- oder Abnahme der neuromuskulären Blockade verbunden.

Nach der Beendigung der Infusion von Cisatracurium ist die Zeitspanne bis zur Spontanerholung von der neuromuskulären Blockade vergleichbar mit der nach einer einzelnen Bolusinjektion.

Dosierung bei Neugeborenen (unter 1 Monat)

Die Anwendung von Cisatracurium Hikma bei Neugeborenen wird nicht empfohlen, da Cisatracurium bei dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde.

Dosierung bei älteren Patienten

Eine Änderung der Dosierung ist bei älteren Patienten nicht nötig. Bei diesen Patienten wird ein ähnliches pharmakodynamisches Profil wie bei jungen erwachsenen Patienten beobachtet, aber - wie bei anderen Muskelrelaxanzien - ist ein leicht verzögerter Wirkungseintritt möglich.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Änderung der Dosierung ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht notwendig. Cisatracurium weist bei diesen Patienten ein ähnliches pharmakodynamisches Profil auf wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, wobei der Wirkungseintritt möglicherweise leicht verzögert ist.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Änderungen der Dosierung bei Patienten im Endstadium einer Leberinsuffizienz sind nicht notwendig. Cisatracurium weist bei diesen Patienten ein ähnliches pharmakodynamisches Profil auf wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion, wobei ein leicht beschleunigter Wirkungseintritt möglich ist.

Dosierung bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen

Wenn Cisatracurium erwachsenen Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen (New York Heart Association (NYHA)-Klasse I-III), die sich einer koronararteriellen Bypass-Operation unterziehen, als schnelle Bolusinjektion (über 5 bis 10 Sekunden) verabreicht wurde, traten bei keiner der untersuchten Dosierungen (bis einschl. 0,4 mg/kg Körpergewicht (8 x ED₉₅)) klinisch signifikante kardiovaskuläre Effekte auf. Jedoch gibt es nur wenige klinische Daten für Dosierungen über 0,3 mg/kg Körpergewicht in dieser Patientengruppe.

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

Dosierung bei Patienten in der Intensivmedizin

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

Für erwachsene Patienten auf der Intensivstation wird eine Anfangsdosis Cisatracurium von 3 Mikrogramm/kg Körpergewicht/min (0,18 mg/kg/h) empfohlen. Die erforderlichen Dosen können von Patient zu Patient erheblich schwanken und auch während der Behandlung steigen oder fallen. In klinischen Studien betrug die durchschnittliche Infusionsrate 3 Mikrogramm/kg Körpergewicht/min [Bereich 0,5 bis 10,2 Mikrogramm/kg Körpergewicht/min (0,03 bis 0,6 mg/kg Körpergewicht/h)].

Die durchschnittliche Zeit bis zur vollständigen Spontanerholung betrug nach Langzeitinfusion (bis zu 6 Tagen) von Cisatracurium bei Patienten auf der Intensivstation ungefähr 50 Minuten

Das Erholungsprofil nach Infusion von Cisatracurium bei Patienten auf der Intensivstation ist unabhängig von der Dauer der Infusion.

4.3 Gegenanzeigen

Cisatracurium Hikma ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Cisatracurium, Atracurium oder Benzolsulfonsäure.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Cisatracurium lähmt die Atemmuskulatur sowie die Skelettmuskulatur. Es sind jedoch keine Wirkungen auf das Bewusstsein oder das Schmerzempfinden bekannt.

Cisatracurium Hikma darf nur von einem Anästhesisten oder unter Aufsicht eines Anästhesisten oder eines anderen Arztes, der mit der Anwendung und Wirkung von Muskelrelaxanzien vertraut ist, angewendet werden. Die Möglichkeiten zur endotrachealen Intubation, zum Erhalt der Lungenventilation und zur angemessenen arteriellen Oxygenierung müssen zur Verfügung stehen.

Vorsicht ist geboten, wenn Cisatracurium Hikma bei Patienten angewendet wird, die eine Überempfindlichkeit gegenüber anderen Muskelrelaxanzien gezeigt haben, da von einer hohen Rate (größer als 50 %) einer Kreuzüberempfindlichkeit zwischen Muskelrelaxanzien berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.3).

Cisatracurium besitzt keine signifikanten vagolytischen oder ganglienblockierenden Eigenschaften. Infolgedessen hat Cisatracurium auch keine klinisch signifikante Wirkung auf die Herzfrequenz und wirkt nicht Bradykardien entgegen, die durch viele Anästhetika oder durch Vagusreizung während eines chirurgischen Eingriffs verursacht werden.

Patienten mit Myasthenia gravis oder anderen neuromuskulären Erkrankungen zeigen eine stark erhöhte Empfindlichkeit gegenüber nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien. Bei diesen Patienten wird eine Anfangsdosis von nicht mehr als 0,02 mg/kg Körpergewicht empfohlen.

Schwere Störungen im Säure-Basen- und/oder Serumelektrolyt-Haushalt können die Empfindlichkeit von Patienten gegenüber Muskelrelaxanzien herauf- oder herabsetzen.

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Cisatracurium bei Neugeborenen unter 1 Monat vor, da in dieser Patientengruppe keine klinischen Prüfungen durchgeführt wurden.

Cisatracurium wurde bei Patienten mit maligner Hyperthermie in der Anamnese nicht untersucht. Studien an für maligne Hyperthermie anfälligen Schweinen wiesen darauf hin, dass Cisatracurium dieses Syndrom nicht auslöst.

Es liegen keine Studien vor zur Anwendung von Cisatracurium bei Patienten, die einer Operation mit induzierter Hypothermie (25 bis 28 °C) unterzogen wurden.

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, aber wie bei anderen nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien muss die Möglichkeit einer Dosiserhöhung und einer verkürzten Wirkungsdauer berücksichtigt werden, wenn Cisatracurium bei diesen Patienten angewendet wird.

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

Patienten auf der Intensivstation:

Nach Verabreichung hoher Dosen in Tierstudien wurde Laudanosin, ein Metabolit von Cisatracurium und Atracurium, mit einer vorübergehenden Hypotonie und bei einigen Arten mit zerebral erregenden Effekten in Verbindung gebracht. Bei der empfindlichsten Tierart traten diese Effekte bei Plasma-Laudanosin-Konzentrationen auf, die vergleichbar

zu denjenigen waren, die bei einigen Patienten auf der Intensivstation nach längerer Infusion von Atracurium gemessen wurden.

Entsprechend der niedrigeren Infusionsrate von Cisatracurium betragen die Plasma-Laudanosin-Konzentrationen ungefähr ein Drittel gegenüber denen nach einer Atracurium-Infusion.

Es gibt seltene Berichte über Krampfanfälle bei Patienten auf der Intensivstation, die Atracurium und andere Arzneimittel erhalten haben. Diese Patienten hatten für gewöhnlich eine oder mehrere 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:

Verstärkung der Wirkung

durch Anästhetika wie Enfluran, Isofluran, Halothan (siehe Abschnitt 4.2) und Ketamin, durch andere nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien oder andere Arzneimittel wie Antibiotika (einschließlich Aminoglykoside, Polymyxine, Spectinomycin, Tetracycline, Lincomycin und Clindamycin), Antiarrhythmika (einschließlich Propranolol, Kalziumkanalblocker, Lidocain, Procainamid und Chinidin), Diuretika (einschließlich Furosemid und möglicherweise Thiazide, Mannitol und Acetazolamid), Magnesium und Lithiumsalze und Ganglien-blockierende Arzneimittel (Trimetaphan, Hexamethonium).

In seltenen Fällen können bestimmte Arzneimittel eine latente 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.

Die Gabe von Suxamethonium mit dem Ziel, die Wirkung von nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien zu verlängern, kann zu einer verlängerten und komplexen Blockade führen, die nur noch schwer mit Cholinesterase-Hemmstoffen zu antagonisieren ist.

Herabsetzung der Wirkung

Eine herabgesetzte Wirkung wurde nach vorangegangener chronischer Anwendung von Phenytoin oder Carbamazepin beobachtet.

Eine Behandlung mit Cholinesterase-Hemmstoffen, die häufig bei der Behandlung der Alzheimer-Erkrankung angewendet werden (z. B. Donepezil) kann die Dauer und Stärke der neuromuskulären Blockade mit Cisatracurium verkürzen bzw. abschwächen.

Keine Wechselwirkung:

Eine vorherige Anwendung 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 zur Anwendung von Cisatracurium bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zu Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung sind unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Cisatracurium Hikma 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 Hikma nicht relevant. Cisatracurium Hikma wird immer in Kombination mit einem Allgemeinanästhetikum eingesetzt. Daher gelten die üblichen Vorsichtsmaßnahmen nach Allgemeinanästhesie.

4.8 Nebenwirkungen

Es wurden Daten aus gepoolten internen klinischen Studien verwendet, um die Häufigkeit von sehr häufigen bis gelegentlichen Nebenwirkungen zu bestimmen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig $\geq 1/10$, häufig $\geq 1/100$, $<1/10$, gelegentlich $\geq 1/1.000$, $<1/100$, selten $\geq 1/10.000$, $<1/1.000$, sehr selten $<1/10.000$.

Daten aus klinischen Studien

Herzkrankungen

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

Daten nach der Markteinführung

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. Sehr selten wurde über schwere anaphylaktische Reaktionen bei Patienten berichtet, denen Cisatracurium in Verbindung mit einem oder mehreren Anästhetika verabreicht wurde.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr selten: Myopathie, Muskelschwäche

Es liegen einige Berichte über Muskelschwäche und/oder Myopathie nach einer längeren Anwendung von Muskelrelaxanzien bei schwerkranken Patienten auf der Intensivstation vor. Die meisten Patienten erhielten gleichzeitig Corticoide. Diese Ereignisse 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, Website:

www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

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

Behandlung

Es ist notwendig, bis zum Einsetzen der Spontanatmung die Lungenventilation und damit die arterielle Oxygenierung aufrechtzuerhalten.

Da das Bewusstsein durch Cisatracurium nicht beeinträchtigt wird, ist der Patient vollständig zu sedieren. Die Erholung kann durch die Verabreichung von Cholinesterase-Hemmstoffen beschleunigt werden, sobald Anzeichen einer Spontanerholung erkennbar sind.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskel- und Skelettsystem; Muskelrelaxanzien, peripher wirkende Mittel; andere quartäre Ammonium-Verbindungen

ATC-Code: M03A C11

Wirkmechanismus

Cisatracurium ist ein nicht-depolarisierendes Benzylisocholinium-Muskelrelaxans mit mittlerer Wirkungsdauer.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Studien am Menschen haben gezeigt, dass Cisatracurium selbst bei Dosen bis einschließlich 8 x ED₉₅, nicht mit einer dosisabhängigen Histaminfreisetzung assoziiert ist.

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 durch die Gabe von Cholinesterase-Hemmstoffen wie Neostigmin oder Edrophonium vollständig umkehrbar.

Die ED₉₅ (Dosis, die benötigt wird, um eine 95 %ige Unterdrückung der Zuckung des Daumen-adduktors als Antwort auf die Stimulation des Nervus ulnaris zu erzielen) von Cisatracurium wird auf 0,05 mg/kg KG während einer Opioid-Anästhesie (Thiopental/Fentanyl/Midazolam) geschätzt.

Die ED₉₅ von Cisatracurium bei Kindern während einer Halothan-Anästhesie beträgt 0,04 mg/kg Körpergewicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Biotransformation/Elimination

Hofmann-Eliminierung (ein chemischer Prozess) zu Laudanosin und einem monoquarternären Acrylatmetaboliten abgebaut. Das monoquarternäre Acrylat wird durch nicht-spezifische Plasmaesterasen zum monoquarternären Alkoholmetaboliten hydrolysiert.

Die Elimination von Cisatracurium erfolgt zum großen Teil organunabhängig, die Metaboliten werden aber hauptsächlich über die Leber und die Niere ausgeschieden.

Diese Metaboliten besitzen keine neuromuskulär blockierende Aktivität.

Pharmakokinetik bei erwachsenen Patienten

Die nicht auf Kompartimente bezogene Pharmakokinetik von Cisatracurium ist im untersuchten Dosierungsbereich (0,1 bis 0,2 mg/kg Körpergewicht, d. h. 2 bis 4 x ED₉₅) unabhängig von der Dosis.

Im Populations-pharmakokinetischen Modell werden diese Ergebnisse bestätigt und auf bis zu 0,4 mg/kg Körpergewicht (8 x ED₉₅) ausgedehnt.

Die pharmakokinetischen Parameter nach Anwendung von 0,1 und 0,2 mg/kg Körpergewicht Cisatracurium im Rahmen von operativen Eingriffen bei gesunden Erwachsenen werden in der folgenden Tabelle 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 bestehen keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Cisatracurium bei älteren und jungen erwachsenen Patienten. Das Erholungsprofil ist ebenfalls unverändert.

Pharmakokinetik bei Patienten mit eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion

Es bestehen keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Cisatracurium zwischen Patienten im Endstadium einer Nieren- oder Leberinsuffizienz und gesunden erwachsenen Patienten. Das Erholungsprofil ist ebenfalls unverändert.

Pharmakokinetik während der Infusion

Die Pharmakokinetik von Cisatracurium nach Infusion von Cisatracurium ähnelt der nach einer einzelnen Bolusinjektion. Das Erholungsprofil nach Infusion von Cisatracurium ist unabhängig von der Dauer der Infusion und ähnelt dem nach einer einzelnen Bolusinjektion.

Pharmakokinetik bei Patienten auf der Intensivstation

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 der Infusion von Cisatracurium bei Patienten auf der Intensivstation ist unabhängig von der Dauer der Infusion.

Bei Patienten auf der Intensivstation mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion ist die Konzentration an Metaboliten erhöht (siehe Abschnitt 4.4). 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 Toxizitätssymptome siehe Abschnitt 4.9.

Subakute Toxizität:

In Studien mit wiederholter Anwendung für drei Wochen bei Hunden und Affen zeigten sich keine Substanz-spezifischen toxischen Symptome.

Mutagenität

Cisatracurium war in einem mikrobiellen In-Vitro-Mutagenitätstest in Konzentrationen bis zu 5000 µg/Platte 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 µg/ml und höher mutagen.

Ein einzelner positiver Befund aus dem *In-vitro*-Test erscheint für Nimbex, das nur selten und/oder kurzzeitig angewendet wird, 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 fötale Entwicklung aufgezeigt.

Lokale Verträglichkeit

Das Ergebnis einer intraarteriellen Studie an Kaninchen zeigte dass die Cisatracurium Injektion gut vertragen wird. Es wurden keine arzneistoffbedingten Veränderungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzolsulfonsäure (zur Einstellung des pH-Werts)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Es hat sich gezeigt, dass Cisatracuriumbesilat in Ringer-Laktat-Lösung und Ringer-Laktat-Lösung mit Glucose-Lösung 50 mg/ml (5%) schneller abgebaut wird als in den Infusionslösungen, die in Abschnitt 6.6 aufgelistet sind.

Daher wird empfohlen, dass Ringer-Laktat-Lösung und Ringer-Laktat-Lösung mit Glucose-Lösung 50 mg/ml (5%) nicht als Verdünnungsmittel bei der Zubereitung von Cisatracurium Hikma Infusionslösung verwendet 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

Haltbarkeit vor Verdünnung: 18 Monate

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 2°C - 8°C und bei 25°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt (siehe Abschnitt 6.6), 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

Ampulle aus klarem Typ I Glas

Packung mit 5 und 10 Ampullen zu je 2,5 ml, 5 ml und 10 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Arzneimittel ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt. Nur klare, fast farblose bis leicht gelbliche oder gelb-grünliche Lösungen 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/ml und 2 mg/ml ist Cisatracurium Hikma bei 2°C - 8°C und bei 25°C bei Aufbewahrung in Behältnissen aus Polyvinylchlorid oder Polypropylen bis zu 24 Stunden in folgenden Infusionslösungen physikalisch und chemisch stabil:

Natriumchlorid Infusionslösung (0,9% w/v)

Glucose Infusionslösung (5%w/v)

Natriumchlorid- (0,18 %w/v) und Glucose (0,45 % w/v) Infusionslösung

Natriumchlorid (0,45 % w/v) und Glucose (5% w/v) Infusionslösung

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 Hikma 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 Sufentanilcitrat.

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

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da M6, 8, 8A e, 8B, Fervença
2705-906 Terrugem, SNT
Portugal

Mitvertrieb:
Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Str. 13
82152 Martinsried
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

93654.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. August 2021

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2021

11. Verschreibungspflichtig