Cisatracurium Noridem 2 mg/ml-Injektionslösung/Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine 2,5 ml Ampulle enthält 5 mg Cisatracurium.
Eine 5 ml Ampulle enthält 10 mg Cisatracurium.
Eine 10 ml Ampulle enthält 20 mg Cisatracurium.
Ein ml enthält Cisatracurium Besilat, entsprechend 2 mg Cisatracurium
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung/Infusionslösung.
Farblose bis blass-gelbe oder grünlich-gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cisatracurium Noridem ist ein mittellang wirkender, nicht-depolarisierender neuromuskulärer Blocker zur intravenösen Verabreichung.
Cisatracurium Noridem ist für die Nutzung bei operativen und anderen Eingriffen bei Erwachsenen, Kindern und Intensivpatienten im Alter von über einem Monat indiziert. Cisatracurium Noridem kann als Begleitmedikation bei der allgemeinen Anästhesie oder Sedierung auf Intensivstationen zur Entspannung der Muskulatur und Erleichterung der trachealen Intubation und mechanischen Beatmung eingesetzt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Cisatracurium Noridem sollte nur von oder unter der Aufsicht von Anästhesisten oder anderen Ärzten verabreicht werden, die mit der Nutzung und Wirkung von neuromuskulären Blockern vertraut sind. Vorrichtungen zur trachealen Intubation und Erhaltung der Lungenbeatmung und adäquate arterielle Oxygenierung müssen zur Verfügung stehen.
Bitte beachten Sie, dass Cisatracurium Noridem nicht in derselben Spritze gemischt oder mit derselben Nadel mit einer injizierbaren Propofol-Emulsion oder mit alkalischen Lösungen wie Natriumthiopental verabreicht werden sollte. (siehe Abschnitt 6.2).
Cisatracurium Noridem enthält keine antimikrobiellen Konservierungsmittel und ist für die Einzelpatientenanwendung bestimmt.

Überwachungshinweis

Wie bei anderen neuromuskulären Blockern, ist bei der Anwendung von Cisatracurium Noridem die Überwachung der neuromuskulären Funktion empfohlen, um die Dosierung individuell anzupassen.

Anwendung als intravenöse Bolusinjektion

Dosierung für Erwachsene

Tracheale Intubation.

Die empfohlene Intubationsdosis von Cisatracurium Noridem bei Erwachsenen beträgt 0,15 mg/kg (Körpergewicht). Diese Dosis hat gute bis ausgezeichnete Ergebnisse bei der trachealen Intubation 120 Sekunden nach der Verabreichung von Cisatracurium Noridem gezeigt, nach der Einleitung einer Anästhesie mit Propofol.
Höhere Dosen verkürzen die Zeit des Wirkungseintritts der neuromuskulären Blockade.
Die nachstehende Tabelle fasst die durchschnittlichen pharmakodynamischen Daten bei der Verabreichung von Cisatracurium Noridem bei einer Dosis von 0,1 bis 0,4 mg/kg (Körpergewicht) bei gesunden erwachsenen Patienten bei einer Opioid- (Thiopental/Fentanyl/Midazolam) oder Propofol-Anästhesie zusammen.

Anfängliche Cisatracurium Noridem-Dosis mg/kg (Körpergewicht)	***Narkose-bedingungen***	***Zeit bis zur 90%igen T1* Unterdrückung (min)***	***Zeit bis zur max. T1* Unterdrückung (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

* T_1 Einzelzuckbewegung sowie die erste Komponente der Train-of-Four-Reaktion des M. Adductor pollicis, gefolgt von einer supramaximalen elektrischen Stimulation des Ulnarnervs.

Enfluran- oder Isofluran-Anästhesie kann die klinische Wirkungsdauer einer anfänglichen Dosis von Cisatracurium Noridem um bis zu 15% verlängern.

Erhaltung.

Die neuromuskuläre Blockade kann mit Erhaltungsdosen von Cisatracurium Noridem verlängert

werden. Eine Dosis von 0,03 mg/kg (Körpergewicht) bewirkt ca. 20 Minuten zusätzliche klinisch effektive neuromuskuläre Blockade während einer Opioid- oder Propofol-Anästhesie.
Wiederholte Erhaltungsdosen führen nicht zu einer progressiven Verlängerung der Wirkung.

Spontane Erholung.

Sobald die spontane Erholung von der neuromuskulären Blockade eingesetzt hat, ist die Rate von der verabreichten Cisatracurium Noridem- Dosis unabhängig. Bei einer Opioid- oder Propofol-Anästhesie betragen die medianen Zeiten für eine Erholung von 25 auf 75% und von 5 auf 95% ca. 13 bzw. 30 Minuten.

Aufhebung.

Die neuromuskuläre Blockade nach der Verabreichung von Cisatracurium Noridem ist mit Standarddosen von Cholinesterasehemmern leicht reversibel. Die mittleren Zeiten von 25 auf 75% Erholung und bis zur vollen klinischen Erholung (T4:T1-Ratio 0,7) betragen ca. 4 bzw. 9 Minuten nach der Verabreichung des Antagonisten bei einer durchschnittlichen T1 Erholung von 10%.

Kinder und Jugendliche

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen

Tracheale Intubation (Kinder und Jugendliche von 1 Monat bis 12 Jahre): Wie bei Erwachsenen beträgt die empfohlene Intubationsdosis von Cisatracurium Noridem 0,15 mg/kg (Körpergewicht), schnell verabreicht über 5 bis 10 Sekunden. Diese Dosis zeigt gute bis ausgezeichnete Ergebnisse für eine tracheale Intubation 120 Sekunden nach der Injektion von Cisatracurium Noridem. Die pharmakodynamischen Daten für diese Dosis werden in der nachstehenden Tabelle präsentiert.
Cisatracurium Noridem wurde bezüglich der Intubation in den ASA-Klassen III-IV bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht. Über die Verabreichung von Cisatracurium Noridem bei pädiatrischen Patienten unter 2 Jahren, die einer langwierigen oder großen Operation unterzogen wurden, liegen begrenzte Daten vor.
Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Monat bis 12 Jahren zeigt Cisatracurium Noridem eine kürzere klinisch effektive Wirkungsdauer und ein schnelleres spontanes Erholungsprofil als bei Erwachsenen unter ähnlichen Anästhesie-Bedingungen. Im pharmakodynamischen Profil wurden zwischen den Altersgruppen 1 bis 11 Monate und 1 bis 12 Jahren kleine Unterschiede beobachtet, die in den nachstehenden Tabellen zusammengefasst werden.

Kinder und Jugendliche von 1 bis 11 Monate

Cisatracurium Noridem-Dosis mg/kg (Körpergewicht)	***Narkosebedingungen***	***Zeit bis 90% Unterdrückung (min)***	***Zeit bis max. Unterdrückung (min)***	***Zeit bis 25% spontane T1 Erholung (min)***
0,15	Halothan	1,4	2,0	52
0,15	Opioid	1,4	1,9	47

Kinder und Jugendliche von 1 bis 12 Jahre

Cisatracurium Noridem-Dosis mg/kg (Körpergewicht)	***Narkosebedingungen***	***Zeit bis zur 90%igen Unterdrückung (min)***	***Zeit bis zur max. Unterdrückung (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

Wenn Cisatracurium Noridem für die Intubation nicht erforderlich ist: Es kann eine geringere Dosis als 0,15 mg/kg verabreicht werden. Die pharmakodynamischen Daten für Dosen von 0,08 und 0,1 mg/kg für Kinder und Jugendliche von 2 bis 12 Jahren werden in der nachstehenden Tabelle präsentiert:

Cisatracurium Noridem-Dosis mg/kg (Körpergewicht)	***Narkosebedingungen***	***Zeit bis zur 90%igen Unterdrückung (min)***	***Zeit bis zur max. Unterdrückung (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

Die Anwendung von Cisatracurium Noridem nach Suxamethonium wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.5).
Erwartungsgemäß verlängert Halothan die klinisch effektive Wirkungsdauer einer Cisatracurium Noridem-Dosis um bis zu 20%. Über die Verabreichung von Cisatracurium Noridem bei Kindern bei einer Anästhesie mit anderen halogenierten Fluorkohlenwasserstoff-Anästhetika liegen keine Informationen vor, jedoch wird erwartet, dass auch diese Mittel die klinisch effektive Wirkungsdauer einer Cisatracurium Noridem-Dosis verlängern.

Erhaltung (Kinder und Jugendliche von 2 bis 12 Jahre). Die neuromuskuläre Blockade kann mit Erhaltungsdosen von Cisatracurium Noridem verlängert werden.
Bei Kindern und Jugendlichen von 2 bis 12 Jahren bietet eine Dosis von 0,02 mg/kg (Körpergewicht) ca. 9 Minuten zusätzliche klinisch effektive neuromuskuläre Blockadewirkung während der Anästhesie mit Halothan. Konsekutive Erhaltungsdosen führen nicht zu einer progressiven Prolongation der Wirkung.
Für eine spezifische Empfehlung für die Erhaltungsdosis bei Kindern und Jugendlichen unter 2 Jahren liegen unzureichende Daten vor.
Sehr begrenzte Daten aus klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen unter 2 Jahren deuten jedoch daraufhin, dass eine Erhaltungsdosis von 0,03 mg/kg die klinisch effektive Wirkungsdauer während einer Opioid-Anästhesie um bis 25 Minuten verlängern kann.
Spontane Erholung. Sobald die Erholung von der neuromuskulären Blockade eingesetzt hat, ist die Rate von der verabreichten Cisatracurium Noridem-Dosis unabhängig. Bei einer Opioid- oder Halothan-Anästhesie betragen die medianen Zeiten von 25 auf 75% und von 5 auf 95% Erholung ca. 11 bzw. 28 Minuten.
Aufhebung. Die neuromuskuläre Blockade nach der Verabreichung von Cisatracurium Noridem ist mit Standarddosen von Cholinesterasehemmern leicht reversibel. Die mittleren Zeiten von 25 auf 75% Erholung und bis zur vollen klinischen Erholung (T4:T1-Ratio 0,7) betragen ca. 2 bzw. 5 Minuten nach der Verabreichung des Antagonisten bei einer durchschnittlichen T1 Erholung von 13% .
Anwendung als intravenöse Infusion ≥
Dosierung bei Erwachsenen und Kindern von 2 bis 12 Jahren
Die Erhaltung der neuromuskulären Blockade kann durch eine Cisatracurium Noridem-Infusion erreicht werden. Eine anfängliche Infusionsrate von 3 µg/kg (Körpergewicht)/min (0,18 mg/kg/h) wird zur Wiederherstellung von 89 bis 99% der T1-Unterdrückung nach Nachweis der spontanen Erholung empfohlen. Nach einer anfänglichen Periode der Stabilisierung der neuromuskulären Blockade sollte eine Infusionsrate von 1 bis 2 µg/kg (Körpergewicht)/min (0,06 bis 0,12 mg/kg/h) angemessen sein, um die Blockade aufrecht zu erhalten.
Die Reduktion der Infusionsrate um bis zu 40% kann erforderlich sein, wenn Cisatracurium Noridem während einer Isofluran- oder Enfluran-Anästhesie verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.5).
Die Infusionsrate hängt von der Cisatracurium-Konzentration in der Infusionslösung, dem gewünschten neuromuskulären Blockadegrad und dem Gewicht des Patienten ab. Die nachstehende Tabelle bietet Richtwerte für die Verabreichung von unverdünntem Cisatracurium Noridem.
Infusionsrate für Cisatracurium Noridem 2 mg/ml-

Patient (Körper-gewicht) (kg)	***Dosis (µg/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

Die Dauerinfusion von konstanten Cisatracurium Noridem-Raten geht nicht mit einem progressiven An- oder Abstieg der neuromuskulären Blockadewirkung einher.
Nach Unterbrechung der Cisatracurium Noridem-Infusion stellt sich eine spontane Erholung von der neuromuskulären Blockade bei einer Rate ein, die mit der Rate bei einer einmaligen Bolus-Verabreichung vergleichbar ist.
Dosierung bei Neugeborenen (im Alter von unter 1 Monat)
Die Anwendung von Cisatracurium Noridem bei Neugeborenen wird nicht empfohlen, da für diese Patientengruppe keine Untersuchungen vorliegen.
Dosierung bei älteren Patienten
Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei diesen Patienten hat Cisatracurium Noridem ein ähnliches pharmakodynamisches Profil wie bei jungen Erwachsenen, jedoch kann - wie bei anderen neuromuskulären Blockern - der Wirkungseintritt geringfügig langsamer einsetzen.
Dosierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
Für Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Bei diesen Patienten hat Cisatracurium Noridem ein ähnliches pharmakodynamisches Profil wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, jedoch kann der Wirkungseintritt geringfügig langsamer einsetzen.
Dosierung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen
Für Patienten mit Lebererkrankungen im Endstadium ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei diesen Patienten hat Cisatracurium Noridem ein ähnliches pharmakodynamisches Profil wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion, jedoch kann der Wirkungseintritt geringfügig schneller einsetzen.
Dosierung bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen

Bei Verabreichung durch eine schnelle Bolusinjektion (über 5 bis 10 Sekunden) an erwachsene Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen (New York Heart Association Klasse I-III), die einer Koronararterien-Bypass-Operation unterzogen wurden, ging Cisatracurium Noridem bei allen untersuchten Dosen nicht mit klinisch signifikanten kardiovaskulären Wirkungen einher (bis einschließlich 0,4 mg/kg (8x ED_{95}). Über Dosen über 0,3 mg/kg aus dieser Patientengruppe liegen jedoch begrenzte Daten vor.
Cisatracurium Noridem wurde nicht bei Kindern untersucht, die einer Herzoperation unterzogen wurden.

Dosierung bei Intensivpatienten

Cisatracurium Noridem kann Intensivpatienten durch Bolusinjektion und/oder Infusion verabreicht werden.
Eine anfängliche Infusionsrate von Cisatracurium Noridem von 3 µg/kg (Körpergewicht)/min (0,18 mg/kg/h) wird bei erwachsenen Intensivpatienten empfohlen. Die erforderliche Dosis kann von Patient zu Patient deutlich variieren und mit der Zeit zu- oder abnehmen. Die durchschnittliche Infusionsrate lag in klinischen Studien bei 3 µg/kg/min [von 0,5 bis 10,2 µg/kg (Körpergewicht)/min (von 0,03 bis 0,6 mg/kg/h)].
Die mediane Zeit für eine vollständige spontane Erholung nach einer Langzeitinfusion (bis zu 6 Tagen) von Cisatracurium Noridem bei Intensivpatienten lag bei ungefähr 50 Minuten.
Das Erholungsprofil nach Cisatracurium Noridem-Infusionen bei Intensivpatienten ist von der Infusionsdauer unabhängig.

4.3 Gegenanzeigen

Cisatracurium Noridem ist bei Patienten kontraindiziert, die überempfindlich auf Cisatracurium, Atracurium oder Benzolsulfonsäure reagieren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Produktspezifische Hinweise

Cisatracurium paralysiert die Atemmuskeln sowie andere Skelettmuskel, wirkt sich jedoch nach bisherigen Kenntnissen nicht auf das Bewusstsein oder die Schmerzgrenze aus. Cisatracurium Noridem sollte nur von oder unter der Aufsicht von Anästhesisten oder anderen Ärzten verabreicht werden, die mit der Nutzung und Wirkung von neuromuskulären Blockern vertraut sind. Vorrichtungen zur trachealen Intubation und Erhaltung der Lungenbeatmung und adäquate arterielle Oxygenierung müssen zur Verfügung stehen.
Vorsicht ist geboten, wenn Cisatracurium Noridem Patienten verabreicht wird, die Überempfindlichkeit gegenüber anderen neuromuskulären Blocker gezeigt haben, da eine hohe Kreuzsensitivität (über 50%) zwischen neuromuskulären Blockern berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.3).
Cisatracurium hat keine signifikanten vagolytischen oder ganglienblockierende Eigenschaften. Folglich hat Cisatracurium Noridem keine klinisch signifikante Wirkung auf die Herzfrequenz und wirkt der Bradykardie verursacht durch viele Anästhetika oder der Vagusstimulation während des chirurgischen Eingriffs entgegenwirken.
Patienten mit Myasthenia gravis und anderen Formen neuromuskulärer Erkrankungen zeigten deutlich erhöhte Sensitivität gegenüber nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien. Bei diesen Patienten empfiehlt sich eine anfängliche Dosis von max. 0,02 mg/kg Cisatracurium Noridem.
Schwere Störungen des Säure/Base-haushalts bzw. Serum-Elektrolyt-Abnormitäten können die Sensibilität von Patienten gegenüber neuromuskulären Blockern erhöhen oder herabsetzen.
Informationen über die Anwendung von Cisatracurium Noridem bei Neugeborenen im Alter von unter einem Monat liegen nicht vor, da keine Studien mit dieser Patientengruppe durchgeführt wurden.
Cisatracurium wurde bei Patienten mit maligner Hyperthermie nicht untersucht. Studien mit für maligne Hyperthermie anfälligen Schweinen zeigten, dass Cisatracurium dieses Syndrom nicht auslöst.
Es liegen keine Studien über Cisatracurium mit Patienten vor, die einer Operation mit induzierter Hyperthermie (25°C bis 28°C) unterzogen wurden. Wie bei anderen neuromuskulären Blockern wird erwartet, dass die für die Erhaltung einer angemessenen chirurgischen Relaxation erforderliche Infusionsrate signifikant reduziert werden kann.
Cisatracurium wurde bei Patienten mit Verbrennungen nicht untersucht; wie bei anderen nicht-depolarisierenden neuromuskulären Blockern muss jedoch die Möglichkeit eines höheren Dosisbedarfs und einer verkürzten Wirkungsdauer erwogen werden, wenn solchen Patienten eine Cisatracurium Noridem-Infusion verabreicht wird.
Cisatracurium Noridem ist hypoton und darf nicht in die Infusionsleitung einer Bluttransfusion angewendet werden.

Intensivpatienten:

Bei Verabreichung an Labortieren in höheren Dosen wurde Laudanosin, ein Metabolit von Cisatracurium und Atracurium, mit vorübergehender Hypotonie und bei einigen Spezies mit zerebralen

exzitatorischen Wirkungen in Verbindung gebracht. Bei den empfindlichsten Spezies traten diese Wirkungen bei Laudanosin-Plasmakonzentrationen auf, die ähnlich den Konzentrationen waren, die bei einigen Intensivpatienten nach einer längeren Atracurium-Infusion beobachtet wurden.
Konsistent mit dem geringeren Infusionsratenbedarf von Cisatracurium liegen die Laudanosin-Plasmakonzentrationen bei ca. einem Drittel im Vergleich zu den Konzentrationen nach einer Atracurium-Infusion.
Es liegen sehr wenige Berichte über Krampfanfälle bei Intensivpatienten vor, die Atracurium und andere Mittel erhielten. Diese Patienten litten meist an einer oder mehreren Erkrankungen, die Krämpfe prädisponierten (z.B. Schädel-Hirn-Trauma, hypoxische Enzephalopathie, zerebrales Ödem, virale Enzephalitis, Urämie). Ein kausaler Zusammenhang mit Laudanosin wurde nicht nachgewiesen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Viele Arzneimittel zeigten eine Auswirkung auf das Ausmaß bzw. die Dauer der Wirkung von nicht-depolarisierenden neuromuskulären Blockern, einschließlich der nachstehenden:

Verstärkung der Wirkung:

Durch Anästhetika wie Enfluran, Isofluran, Halothan (siehe Abschnitt 4.2) und Ketamin, durch andere nicht-depolarisierende neuromuskuläre Blocker oder durch andere Arzneimittel wie Antobiotika (einschl. Aminoglycoside, Polymyxine, Spectinomycin, Tetracyclin, Lincomycin und Clindamycin), Antiarrythmika (einschl. Propranolol, Kalziumkanalblocker, Lidocain, Procainamid und Quinidin), Diuretika, (einschl. Frusemid und möglicherweise Thiazid, Mannitol und Acetazolamid), Magnesium- und Lithium-Salze und Ganglienblocker (Trimetaphan, Hexamethonium).
Eine reduzierte Wirkung zeigte sich nach vorheriger chronischer Verabreichung von Phenytoin oder Carbamazepin.
Die vorherige Verabreichung von Suxamethonium hatte keine Wirkung auf die Dauer der neuromuskulären Blockade nach Boslusdosen von Cisatracurium Noridem oder auf die erforderliche Infusionsrate.
Die Verabreichung von Suxamethonium zur Verlängerung der Wirkung von nicht- depolarisierenden neuromuskulären Blockern kann zu einer verlängerten und komplexen Blockade führen, die unter Umständen mit Cholinesterasehemmern schwer reversibel ist.
Selten können bestimmte Arzneimittel eine latente Myasthenia gravis verschlimmern oder aufdecken oder ein Myasthenie-Syndrom induzieren; das Ergebnis kann eine erhöhte Sensibilität gegenüber nicht-depolarisierenden neuromuskulären Blockern sein. Solche Arzneimittel umfassen verschiedene Antibiotika, Betablocker, (Propranolol, Oxprenolol), Antiarrythmika (Procainamid, Quinidin), Antirheumatika (Chloroquin, D-Penicillamin), Trimetaphan, Chlorpromazin, Steroide, Phenytoin und Lithium.
Die Behandlung mit Anticholinesterasen, die üblicherweise zur Behandlung von Alzheimer eingesetzt werden, z.B. Donepezil, kann die Dauer und das Ausmaß der neuromuskulären Blockade mit Cisatracurium verringern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Cisatracurium bei Schwangeren vor. Tierstudien sind hinsichtlich der Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Niederkunft und postnatale Entwicklung unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.
Cisatracurium Noridem sollte während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden.
Es ist nicht bekannt, ob Cisatracurium oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

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

Diese Vorsichtsmaßnahme ist für den Einsatz von Cisatracurium nicht relevant. Cisatracurium Noridem wird immer in Kombination mit einem allgemeinen Anästhesie-Mittel verabreicht, daher gelten die üblichen Vorsichtsmaßnahmen zur Durchführung von Arbeiten nach einer allgemeinen Anästhesie.

4.8 Nebenwirkungen

Daten aus zusammengelegten internen klinischen Studien wurden für die Ermittlung der Häufigkeit von sehr häufigen bis gelegentlichen Nebenwirkungen verwendet.
Die nachstehende Konvention wurde verwendet für die Klassifikation der Häufigkeit:
sehr häufig ≥1/10, häufig ≥1/100 und <1/10, gelegentlich ≥1/1000 und <1/100, selten ≥1/10.000 und <1/1000, sehr selten <1/10.000.

Klinische Untersuchungsdaten

Herzerkrankungen		
	Häufig:	Bradykardie
Gefäßerkrankungen		
	Häufig:	Hypotonie

	Gelegentlich:	Hautrötung (Flush)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		
	Gelegentlich:	Bronchospasmen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
	Gelegentlich:	Ausschlag
Erkrankungen des Immunsystems		
	Sehr selten:	Anaphylaktische Reaktion
Anaphylaktische Reaktionen unterschiedlichen Schweregrades wurden nach der Verabreichung von neuromuskulären Blockern beobachtet.		
Sehr selten wurden schwere anaphylaktische Reaktionen bei Patienten berichtet, die Cisatracurium zusammen mit einem oder mehreren Anästhetika erhielten.		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
	Sehr selten	Myopathie, Muskelschwäche

Es liegen einige Berichte über Muskelschwäche bzw. Myopathie nach einer verlängerten Anwendung von Muskel-Relaxanzien bei schwer kranken Intensivpatienten vor. Die meisten Patienten erhielten begleitend Corticosteroide. Diese Vorkommnisse wurden selten in Verbindung mit Cisatracurium berichtet, eine kausale Beziehung 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,
Traisengasse 5,
A-1200 WIEN,
Fax: + 43 (0) 50 555 36207,
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Langanhaltender Muskelparalyse und ihre Folgen sind erwartungsgemäß die wichtigsten Anzeichen einer Überdosierung von Cisatracurium Noridem.

Behandlung

Es ist sehr wichtig, die künstliche Beatmung und die arterielle Oxygenierung bis zur Wiederherstellung einer angemessenen Spontanatmung aufrechtzuerhalten. Eine volle Sedierung ist erforderlich, da das Bewusstsein von Cisatracurium Noridem nicht beeinträchtigt wird. Die Erholung kann durch die Verabreichung von Cholinesterasehemmern beschleunigt werden, sobald der Nachweis einer spontanen Erholung präsent ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Cisatracurium ist ein neuromuskulärer Blocker
ATC-Code: M03AC11

Cisatracurium ist ein mittellang wirkendes, nicht-depolarisierendes Benzylisoquinolin-Muskel-Relaxans.

Klinische Studien haben gezeigt, dass Cisatracurium nicht mit einer Dosis-abhängigen Histamin-Freisetzung bei Dosen bis zu einschl. 8 x ED_{95} einhergeht.

Wirkmechanismus

Cisatracurium verbindet sich mit cholinergischen Rezeptoren auf der motorischen Endplatte, um der Wirkung von Acetylcholin entgegenzuwirken, was zu einer kompetitiven Blockade neuromuskulärer Transmission führt. Diese Wirkung ist durch Cholinesterasehemmern wie Neostigmine oder Edrophonium leicht reversibel.

Die ED_{95} (erforderliche Dosis, um eine 95% Depression der Zuckungsreaktion des M. adductor pollicis bei Stimulation des Ulnarnervs zu bewirken) von Cisatracurium wird auf 0,05 mg/kg Körpergewicht während einer Opioid-Anästhesie (Thiopental/Fentanyl/Midazolam) geschätzt.

Die ED_{95} von Cisatracurium bei Kindern während einer Halothan-Anästhesie liegt bei 0,04 mg/kg.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cisatracurium unterzieht sich im Körper einer Degradation bei physiologischem pH und Temperatur durch Hofmann-Elimination (ein chemischer Prozess), um Laudanosin und den monoquaternären Acrylatmetaboliten zu bilden. Das monoquaternäre Acrylat bildet durch Hydrolyse durch nicht-

spezifische Plasmaesterase einen monoquaternalen Alkoholmetaboliten. Die Elimination von Cisatracurium ist weitgehend organunabhängig, jedoch sind die Leber und die Nieren die primären Ausscheidungswege dieses Metaboliten.
Diese Metaboliten haben keine neuromuskuläre Blockadewirkung.

Pharmakokinetische Eigenschaften bei erwachsenen Patienten

Die nicht-kompartimentären pharmakokinetischen Eigenschaften von Cisatracurium sind im untersuchten Umfang unabhängig von der Dosis (0,1 bis 0,2 mg/kg, z.B. 2 bis 4 x ED_{95}).
Populationskinetische Modelle bestätigen und erweitern diese Ergebnisse auf bis zu 0,4 mg/kg (8 x ED_{95}). Die pharmakokinetischen Parameter nach Dosen von 0,1 und 0,2 mg/kg Cisatracurium, die an gesunde Chirurgie-Patienten verabreicht wurden, werden in den nachstehenden Tabellen zusammengefasst:

Parameter	***Bandbreite 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

Pharmakokinetische Eigenschaften bei älteren Patienten

Es gibt keine klinisch wichtigen Unterschiede in den pharmakokinetischen Eigenschaften von Cisatracurium bei älteren und jungen erwachsenen Patienten. Das Erholungsprofil ist ebenfalls unverändert.

Pharmakokinetische Eigenschaften bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Es gibt keine klinisch wichtigen Unterschiede in den pharmakokinetischen Eigenschaften von Cisatracurium bei Patienten mit Leber- und Nierenerkrankungen im fortgeschrittenen Stadium und bei gesunden erwachsenen Patienten. Ihre Erholungsprofile sind ebenfalls unverändert.

Pharmakokinetische Eigenschaften während der Infusion

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Cisatracurium nach Infusionen sind ähnlich den Eigenschaften nach einer Einmal-Bolusinjektion. Das Erholungsprofil ist unabhängig nach einer Cisatracurium-Infusion von der Infusionsdauer und ist ähnlich dem Profil nach einer Einmal-Bolusinjektion.

Pharmakokinetische Eigenschaften bei Intensivpatienten

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Cisatracurium bei Intensivpatienten, die Infusionen über einen längeren Zeitraum erhalten, sind ähnlich den Eigenschaften bei gesunden erwachsenen Chirurgie-Patienten, die Infusionen oder eine Einmal- Bolusinjektion erhalten. Das Erholungsprofil nach Cisatracurium-Infusionen bei Intensivpatienten ist von der Infusionsdauer unabhängig.
Die Konzentrationen der Metaboliten sind bei Intensivpatienten mit abnormer Nieren- bzw. Leberfunktion höher (Siehe Abschnitt 4.4). Diese Metaboliten tragen nicht zur neuromuskulären Blockade bei.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Aussagekräftige Studien zur akuten Toxizität mit Cisatracurium konnten nicht durchgeführt werden.
Zu den Toxizitätssymptomen siehe „Überdosierung“.

Subakute Toxizität:

Studien mit wiederholter Verabreichung über drei Wochen bei Hunden und Affen zeigten keine substanzspezifischen toxischen Anzeichen.

Mutagenität

Cisatracurium war bei einer mikrobiellen In-Vitro-Mutagenitätsprüfung bei Konzentrationen bis zu 5000 µg/ Platte nicht mutagen.
In einer zytogenetischen In-Vivo-Studie an Ratten wurden keine signifikanten chromosomalen Abnormitäten bei subkutan verabreichten Dosen von bis zu 4 mg/kg festgestellt.
Cisatracurium war mutagen in einer In-Vitro-Mutagenitätsprüfung an Mauslymphomzellen bei Konzentrationen von 40 µg/ml und mehr.
Ein einzelnes positives Ergebnis in Mutagenitätsstudien ist bei einem Arzneimittel, das selten bzw. kurz eingesetzt wird, von fragwürdiger klinischer Relevanz.

Karzinogenität

Studien zur Karzinogenität wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Fertilitätsstudien wurden nicht durchgeführt. Reproduktionsstudien mit Ratten haben keine negativen Auswirkungen von Cisatracurium auf die fötale Entwicklung gezeigt.

Lokale Verträglichkeit

Das Ergebnis einer intra-arteriellen Studie mit Kaninchen zeigte, dass eine Cisatracurium-Injektion gut toleriert wurde und keine arzneimittelbedingten Änderungen beobachtet wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzolsulfonsäure 32% (w/v) (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.
Da Cisatracurium Noridem nur in sauren Lösungen stabil ist, sollte es nicht in derselben Spritze gemischt oder mit derselben Nadel verabreicht werden, wie alkalische Lösungen, z.B. Natriumthiopental. Es ist nicht kompatibel mit Ketorolac- Trometamol oder Propofol-Injektionsemulsionen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit vor der Verdünnung: 2 Jahre.
Nach dem Öffnen zeigte sich eine chemische und physikalische Stabilität für mindestens 24 Stunden bei 5° C und 25° C (siehe Abschnitt 6.6).
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Falls die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeit nach Anbruch und die Lagerungsbedingungen vor Gebrauch im Verantwortungsbereich des Anwenders und betragen normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2° C bis 8 °C, außer die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Zu den Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml in Typ I, Ampulle aus klarem neutralem Glas: 5er-Packung
10 ml in Typ I, Ampulle aus klarem neutralem Glas: 1er-Packung
5 ml in Typ I, Ampulle aus klarem neutralem Glas: 5er-Packung
5 ml in Typ I, Ampulle aus klarem neutralem Glas: 1er-Packung
2,5ml in Typ I, Ampulle aus klarem neutralem Glas: 5er-Packung
2,5ml in Typ I, Ampulle aus klarem neutralem Glas: 1er-Packung
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Produkt ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt. Nur klare und fast farblose bis leicht gelbliche/ grünliche Lösungen verwenden. Das Produkt muss vor der Anwendung optisch untersucht werden. Falls sich seine äußere Erscheinung geändert hat oder das Behältnis beschädigt ist, muss die Ampulle verworfen werden.
Verdünntes Cisatracurium Noridem ist bei 5° C und 25° C für mindestens 24 Stunden physikalisch und chemisch stabil in Konzentrationen zwischen 0,1 und 1 mg/ml in den nachstehenden Infusionsflüssigkeiten in Polypropylen-Behältnissen.
Natriumchloridlösung (0,9% w/v) zur intravenösen Infusion.
Glucoselösung (5% w/v) zur intravenösen Infusion.
Natriumchlorid- (0,18% w/v) und Glucoselösung (4% w/v) zur intravenösen Infusion.
Natriumchlorid- (0,45% w/v) und Glucoselösung (2,5% w/v) zur intravenösen Infusion.
Da das Produkt keine antimikrobiellen Konservierungsstoffe enthält, sollte die Lösung unmittelbar vor dem Gebrauch verdünnt werden oder - falls dies nicht möglich ist - wie in Abschnitt 6.3 beschrieben gelagert werden.
Es wurden Untersuchungen über die Kompatibilität von Cisatracurium Noridem mit häufig peri-operativ verwendeten Arzneistoffen durchgeführt. Die Untersuchungsbedingungen simulierten die Beimischung von Cisatracurium Noridem in eine laufende intravenöse Infusion über ein Y-förmiges Verbindungsstück. Die Kompatibilität von Cisatracurium Noridem wurde mit den folgenden Wirkstoffen nachgewiesen: Fentanylcitrat und Midazolamhydrochlorid. Wenn andere Arzneimittel durch dieselbe Verweilnadel oder -kanüle wie Cisatracurium Noridem verabreicht werden, empfiehlt es sich, nach jedem Arzneimittel mit einem angemessenen Volumen einer geeigneten Infusionslösung zu spülen, z.B. Natriumchlorid (0,9% w/v).
Bei der Verabreichung von Cisatracurium Noridem über kleine Venen, sollte - wie bei anderen intravenös verabreichten Substanzen - mit einer geeigneten Infusionslösung (z.B.: Natriumchlorid 0,9% w/v) nachgespült werden.

Anleitungen zum Öffnen der Ampulle

Die Ampullen sind mit einem OPC-Öffnungssystem ausgestattet (One Point Cut) und müssen nach

der folgenden Anleitung geöffnet werden:

- Unteren Teil der Ampulle mit der Hand festhalten (Abbildung 1)
- Den Daumen der anderen Hand auf die Spitze der Ampulle auf den farbigen Punkt legen und pressen wie in Abbildung 2 dargestellt

Abbildung 1

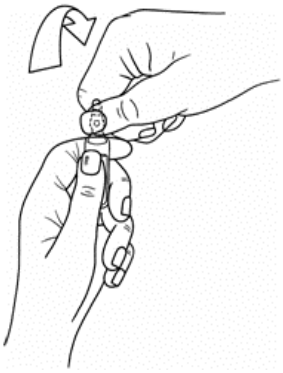

Abbildung 2

7. Inhaber der Zulassung

Noridem Enterprises Ltd.
Evagorou & Makariou,
Mitsi Building 3
Office 115, 1065 Nikosia
Zypern
info@noridem.com

8. Zulassungsnummer

135320

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

13. Jänner 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.