FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cisatracurium Kalceks 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält 2 mg Cisatracurium (als Cisatracuriumbesilat).
Jede 2,5-ml-Ampulle enthält 5 mg Cisatracurium.
Jede 5-ml-Ampulle enthält 10 mg Cisatracurium.
Jede 10-ml-Ampulle enthält 20 mg Cisatracurium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Klare, farblose oder gelbliche Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.
Der pH-Wert der Lösung beträgt 3,0 bis 3,8.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cisatracurium Kalceks wird angewendet bei operativen und anderen Eingriffen bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 1 Monat. Es wird auch bei Erwachsenen während Intensivtherapie angewendet. Cisatracurium Kalceks kann als Zusatz bei Allgemeinanästhesie oder im Rahmen der Sedierung in der Intensivmedizin angewendet werden, um die Skelettmuskulatur zu entspannen und die endotracheale Intubation und künstliche Beatmung zu erleichtern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Cisatracurium darf nur von oder unter Aufsicht von Anästhesisten oder anderen Ärzten, die mit der Anwendung und Wirkung von neuromuskulären Blockern vertraut sind, angewendet werden. Die Ausstattung für eine endotracheale Intubation und eine künstliche Beatmung mit angemessener arterieller Oxygenierung muss vorhanden sein.

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

Cisatracurium Kalceks enthält kein antimikrobielles Konservierungsmittel und ist zur einmaligen Anwendung bei einem Patienten vorgesehen.

Hinweis zur Überwachung
Wie bei anderen neuromuskulären Blockern wird während der Anwendung von Cisatracurium eine Überwachung der neuromuskulären Funktion empfohlen, um die Dosierung den individuellen Erfordernissen anpassen zu können.

Dosierung

- **Anwendung als intravenöse Bolusinjektion**

Dosierung bei Erwachsenen

Endotracheale Intubation
Die empfohlene Dosis Cisatracurium zur Intubation von Erwachsenen beträgt 0,15 mg/kg Körpergewicht. Diese Dosis bewirkt innerhalb von 120 Sekunden nach 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 sind durchschnittliche pharmakodynamische Daten nach Verabreichung von Cisatracurium in Dosen von 0,1 bis 0,4 mg/kg Körpergewicht an gesunde erwachsene Patienten während einer Opioid- (Thiopental/Fentanyl/Midazolam) oder Propofol-Anästhesie zusammengefasst.

Tabelle 1 Pharmakodynamische Mittelwerte nach verschiedenen Cisatracurium-Dosen

Initialdosis mg/kg (Körpergewicht)	Art der Anästhesie	Zeit bis zur 90%igen T1*-Suppression (Minuten)	Zeit bis zur maximalen T1*-Suppression (Minuten)	Zeit bis zur 25%igen T1*-Spontanerholung (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 Einzelzuckbewegung bzw. die erste Komponente des Vierfachreizes („Train-of-four“) des Musculus adductor pollicis nach supramaximaler elektrischer Stimulation des Nervus ulnaris.

Enfluran- oder Isofluran-Anästhesien 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 verlängert die klinisch effektive neuromuskuläre Blockade während einer Opioid- oder Propofol-Anästhesie um ca. 20 Minuten.
Nachfolgende Erhaltungsdosen führen nicht zu einer progressiven Verlängerung des Effekts.

Spontanerholung
Sobald die spontane Erholung von der neuromuskulären Blockade eintritt, ist deren Rate unabhängig von der verabreichten Cisatracurium-Dosis. Die medianen Erholungszeiten betragen unter Opioid- oder Propofol-Anästhesie ungefähr 13 bzw. 30 Minuten für eine Erholung von 25 % auf 75 % bzw. von 5 % auf 95 %.

Aufhebung der neuromuskulären Blockade
Die durch 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 ≥ 0,7) betragen ungefähr 4 bzw. 9 Minuten, wenn der Antagonist bei einer durchschnittlichen T1-Erholung von 10 % verabreicht wird.

Dosierung bei Kindern

Endotracheale Intubation bei Kindern im Alter von 1 Monat bis 12 Jahren
Wie bei Erwachsenen beträgt die empfohlene Dosierung von Cisatracurium für eine Intubation 0,15 mg/kg (Körpergewicht), rasch verabreicht über 5 bis 10 Sekunden. Diese Dosis bewirkt 120 Sekunden nach der Injektion von Cisatracurium gute bis sehr gute Bedingungen für die endotracheale Intubation. Pharmakodynamische Daten für diese Dosierung sind den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4) zu entnehmen.

Die Anwendung von Cisatracurium zur Intubation bei pädiatrischen Patienten der ASA-Klassen III-IV wurde nicht untersucht. Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Cisatracurium bei Kleinkindern unter 2 Jahren während längerer oder größerer Eingriffe vor.

Bei Kindern von 1 Monat bis 12 Jahren zeigt Cisatracurium eine kürzere klinische Wirkdauer und ein rascheres Spontanerholungsprofil 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 den Tabellen 2 und 3 zusammengefasst sind.

Tabelle 2 Kleinkinder von 1 bis 11 Monaten

Dosis Cisatracurium mg/kg (Körpergewicht)	Art der Anästhesie	Zeit bis zur 90%igen Suppression (Minuten)	Zeit bis zur maximalen Suppression (Minuten)	Zeit bis zur 25%igen T1-Spontanerholung (Minuten)
0,15	Halothan	1,4	2,0	52
0,15	Opioid	1,4	1,9	47

Tabelle 3 Kinder von 1 bis 12 Jahren

Dosis Cisatracurium mg/kg (Körpergewicht)	Art der Anästhesie	Zeit bis zur 90%igen Suppression (Minuten)	Zeit bis zur maximalen Suppression (Minuten)	Zeit bis zur 25%igen T1-Spontanerholung (Minuten)
0,15	Halothan	2,3	3,0	43
0,15	Opioid	2,6	3,6	38

Wenn Cisatracurium nicht zur Intubation erforderlich ist: Eine Dosis von weniger als 0,15 mg/kg kann angewendet werden.

Pharmakodynamische Daten für Dosierungen von 0,08 mg/kg und 0,1 mg/kg bei Kindern von 2 bis 12 Jahren sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4 Kinder von 2 bis 12 Jahren

Dosis Cisatracurium mg/kg (Körpergewicht)	Art der Anästhesie	Zeit bis zur 90%igen Suppression (Minuten)	Zeit bis zur maximalen Suppression (Minuten)	Zeit bis zur 25%igen T1-Spontanerholung (Minuten)
0,08	Halothan	1,7	2,5	31
0,1	Opioid	1,7	2,8	28

Eine Anwendung von Cisatracurium nach einer Suxamethonium-Gabe wurde bei Kindern bisher nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.5).

Es ist damit zu rechnen, dass Halothan die klinisch effektive Wirkdauer einer Dosis Cisatracurium um bis zu 20 % verlängern kann. Es liegen keine Daten über die 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 klinisch effektive Wirkdauer einer Dosis Cisatracurium verlängern.

Erhaltungsdosis (Kinder von 2 bis 12 Jahren)
Die neuromuskuläre Blockade kann mit Erhaltungsdosen von Cisatracurium verlängert werden. Bei Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren führt eine Dosis von 0,02 mg/kg Körpergewicht zu einer ungefähr 9-minütigen Verlängerung der klinisch effektiven neuromuskulären Blockade während einer Halothan-Anästhesie. Aufeinanderfolgende Erhaltungsdosen führen zu keiner progressiven Verlängerung des Effekts.

Für Kinder unter 2 Jahren gibt es auf Grund der unzureichenden Daten keine spezifischen Empfehlungen zur Erhaltungsdosis. Allerdings deuten sehr begrenzte Daten aus klinischen Studien an Kindern unter 2 Jahren darauf hin, dass eine Erhaltungsdosis von 0,03 mg/kg eine klinisch effektive neuromuskuläre Blockade während einer Opioid-Anästhesie um bis zu 25 Minuten verlängern kann.

Spontanerholung
Sobald die Erholung von der neuromuskulären Blockade eintritt, ist deren Rate unabhängig von der verabreichten Cisatracurium Dosis. Die medianen Erholungszeiten während Opioid- oder Halothan-Anästhesie betragen 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 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 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

Die Aufrechterhaltung einer neuromuskulären Blockade kann durch die Infusion von Cisatracurium Kalceks erreicht werden. Eine anfängliche Infusionsrate von 3 Mikrogramm/kg Körpergewicht/min (0,18 mg/kg/h) wird empfohlen, um nach Anzeichen einer spontanen Erholung eine 89–99%ige T1-Suppression wiederherzustellen. Nach einer anfänglichen Periode der Stabilisierung der neuromuskulären Blockade sollte bei den meisten Patienten eine Infusionsrate von 1-2 Mikrogramm/kg Körpergewicht/min (0,06 bis 0,12 mg/kg/h) ausreichen, um die Blockade in diesem Ausmaß aufrecht zu erhalten.

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

Die Infusionsrate hängt von der Konzentration von Cisatracurium in der Infusionslösung, dem gewünschten Grad der neuromuskulären Blockade und dem Gewicht des Patienten ab. Die folgende Tabelle 5 enthält Richtlinien für den Einsatz von unverdünnter Cisatracurium Kalceks 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung.

Tabelle 5 Infusionsrate von Cisatracurium Kalceks 2 mg/ml

Körpergewicht des Patienten (kg)	Dosis (µg/kg/min)				Infusions-rate
	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 Cisatracurium mit konstanter Infusionsrate ist nicht mit einer progressiven Zu- oder Abnahme der neuromuskulären Blockade assoziiert.

Nach dem Absetzen der Cisatracurium-Infusion erfolgt die Spontanerholung von der neuromuskulären Blockade mit einer vergleichbaren Geschwindigkeit wie nach der Verabreichung einer einzelnen Bolusinjektion.

- **Dosierung bei Intensivpatienten**

Cisatracurium kann bei erwachsenen Patienten auf der Intensivstation durch Bolusinjektion und/oder durch Infusion angewendet werden.

Für erwachsene Patienten auf der Intensivstation wird eine anfängliche Infusionsrate von 3 Mikrogramm Cisatracurium/kg Körpergewicht/min (0,18 mg/kg/h) empfohlen. Die erforderlichen Dosen können von Patient zu Patient erheblich schwanken 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)].

Die mediane Zeitdauer bis zur vollständigen Spontanerholung betrug nach Langzeitinfusion von Cisatracurium (bis zu 6 Tage) 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.

Besondere Patientengruppen

Dosierung bei älteren Patienten
Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich. Bei diesen Patienten hat Cisatracurium ein ähnliches pharmakodynamisches Profil wie bei jungen erwachsenen Patienten, aber, wie bei anderen neuromuskulären Blockern, kann der Wirkungseintritt leicht verzögert sein.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht erforderlich. Bei diesen Patienten hat Cisatracurium ein ähnliches pharmakodynamisches Profil wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, aber der Wirkungseintritt kann leicht verzögert sein.

Dosierung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen
Dosisanpassungen bei Patienten im Endstadium einer Leberinsuffizienz sind nicht erforderlich. Bei diesen Patienten hat Cisatracurium ein ähnliches pharmakodynamisches Profil wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion, aber der Wirkungseintritt kann leicht beschleunigt sein.

Dosierung bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen
Wenn Cisatracurium erwachsenen Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen (New York Heart Association Klasse I–III), die sich einer koronararteriellen Bypass-Operation (CABG) unterzogen, als schnelle Bolusinjektion (über 5 bis 10 Sekunden) verabreicht wurde, war keine der untersuchten Dosierungen (bis einschl. 0,4 mg/kg [8 × ED_{95}]) mit klinisch signifikanten kardiovaskulären Effekten assoziiert. Jedoch gibt es nur begrenzte Daten für Dosierungen über 0,3 mg/kg in dieser Patientengruppe.
Die Anwendung von Cisatracurium bei Kindern mit Herzoperationen wurde bisher nicht untersucht.

Dosierung bei Neugeborenen (unter 1 Monat)
Die Anwendung von Cisatracurium bei Neugeborenen wird nicht empfohlen, da Cisatracurium bei dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Produktspezifische Hinweise
Cisatracurium lähmt die Atemmuskulatur sowie auch andere Skelettmuskeln, hat aber keinen bekannten Einfluss auf das Bewusstsein oder die Schmerzwahrnehmung.
Cisatracurium darf nur von oder unter Aufsicht von Anästhesisten oder anderen Ärzten, die mit der Anwendung und Wirkung von neuromuskulären Blockern vertraut sind, angewendet werden. Die Ausstattung für eine endotracheale Intubation und eine künstliche Beatmung mit angemessener arterieller Oxygenierung muss vorhanden sein.

Cisatracurium darf nur mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die eine Überempfindlichkeit gegenüber anderen neuromuskulären Blockern gezeigt haben, da von einer hohen Rate (größer als 50 %) einer Kreuzüberempfindlichkeit zwischen neuromuskulären Blockern berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.3).

Cisatracurium weist keine signifikanten Vagus- oder Ganglien-blockierenden Effekte auf. Infolgedessen hat Cisatracurium keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Herzfrequenz und wird einer durch viele Anästhetika oder durch Vagusreizung während des chirurgischen Eingriffs verursachten Bradykardie nicht entgegenwirken.

Patienten mit Myasthenia gravis oder anderen Formen von neuromuskulären Erkrankungen haben eine stark erhöhte Empfindlichkeit gegenüber nicht-depolarisierenden neuromuskulären Blockern gezeigt. Es wird empfohlen, bei diesen Patienten eine Anfangsdosis von 0,02 mg/kg Körpergewicht Cisatracurium nicht zu überschreiten.

Schwere Störungen des Säure-Basen- und/oder des Serumelektrolythaushalts können die Sensitivität der Patienten gegenüber neuromuskulären Blockern verstärken oder abschwächen.

Es liegen keine Informationen zur Anwendung von Cisatracurium bei Neugeborenen unter 1 Monat vor, da es in dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde.

Studien über die Anwendung von Cisatracurium bei Patienten mit maligner Hyperthermie in der Anamnese liegen nicht vor. Studien an für maligne Hyperthermie empfindlichen Schweinen haben gezeigt, dass Cisatracurium dieses Syndrom nicht auslöst.

Es gibt keine Studien zur Anwendung von Cisatracurium bei Patienten, die einer Operation unter induzierter Hypothermie (25 °C bis 28 °C) unterzogen werden. Wie bei anderen neuromuskulären Blockern kann erwartet werden, dass die Infusionsrate, die benötigt wird, um eine angemessene Relaxierung während des operativen Eingriffs zu erhalten, unter diesen Bedingungen signifikant reduziert ist.

Cisatracurium wurde nicht bei Patienten mit Verbrennungen untersucht; jedoch muss, wie bei anderen nicht-depolarisierenden neuromuskulären Blockern, die Möglichkeit einer benötigten erhöhten Dosierung und einer verkürzten Wirkungsdauer berücksichtigt werden, wenn diesen Patienten eine Cisatracurium-Injektion verabreicht wird.

Cisatracurium Kalceks ist eine hypotone Lösung und darf nicht in die Infusionsleitung einer Bluttransfusion eingebracht werden.

Intensivpatienten
Nach Verabreichung hoher Dosen in Tierstudien wurde Laudanosin, ein Metabolit von Cisatracurium und Atracurium, mit vorübergehender Hypotonie und bei einigen Arten mit zerebral erregenden Effekten in Verbindung gebracht. Bei der empfindlichsten Tierart traten diese Effekte bei ähnlichen Plasma-Laudanosin-Konzentrationen auf wie jenen, die bei einigen Patienten auf der Intensivstation nach längerer Infusion von Atracurium beobachtet wurden.

Entsprechend der reduzierten Infusionsrate von Cisatracurium betragen die Plasma-Laudanosin-Konzentrationen ungefähr ein Drittel derer nach einer Atracurium-Infusion.

Es gab vereinzelte Meldungen über Krampfanfälle bei Intensivpatienten, die Atracurium und andere Arzneimittel erhalten haben. Diese Patienten hatten gewöhnlich eine oder mehrere medizinische Prädispositionen für Krampfanfälle (z. B. Schädeltrauma, hypoxische Enzephalopathie, Hirnödem, virale Enzephalitis, Urämie). Ein kausaler Zusammenhang mit Laudanosin wurde nicht festgestellt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es hat sich gezeigt, dass viele Arzneimittel die Wirkstärke und/oder die Wirkdauer von nicht-depolarisierenden neuromuskulären Blockern beeinflussen. Hierzu gehören:

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

In seltenen Fällen können bestimmte Arzneimittel eine latente Myasthenia gravis verschlimmern oder demaskieren oder tatsächlich ein Myasthenie-Syndrom induzieren; eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber nicht-depolarisierenden neuromuskulären Blockern kann das Ergebnis sein. Zu diesen Arzneimitteln gehören verschiedene Antibiotika, Beta-Blocker (Propranolol, Oxprenolol), Antiarrhythmika (Procainamid, Chinidin), Antirheumatika (Chloroquin, D-Penicillamin), Trimetaphan, Chlorpromazin, Steroide, Phenytoin und Lithium.

Die Verabreichung von Suxamethonium zur Verlängerung der Wirkung nicht-depolarisierender neuromuskulärer Blocker kann zu einer verlängerten und komplexen Blockade führen, die nur noch schwer mit Cholinesterasehemmern rückgängig zu machen ist.

Verringerte Wirkung:
Eine verringerte Wirkung wird nach vorhergehender chronischer Anwendung von Phenytoin oder Carbamazepin beobachtet.

Die Behandlung mit Cholinesterasehemmern, 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 Auswirkung:
Eine vorhergehende Verabreichung von Suxamethonium hat keine Auswirkung auf die Dauer der neuromuskulären Blockade nach einer Bolusinjektion von Cisatracurium oder auf die erforderliche Infusionsrate.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Cisatracurium bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zu Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt und auf postnatale Entwicklung sind unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt.
Cisatracurium Kalceks sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

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

Fertilität
Studien zur Fertilität wurden nicht durchgeführt.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000).

Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: Anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktischer Schock

Nach der Anwendung von neuromuskulären Blockern 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.

Herzerkrankungen
Häufig: Bradykardie

Gefäßerkrankungen
Häufig: Hypotonie
Gelegentlich: Hautrötung (Flush)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Gelegentlich: Bronchospasmus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Hautausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Sehr selten: Myopathie, Muskelschwäche

Nach längerer Anwendung von neuromuskulären Blockern bei schwerkranken Patienten auf der Intensivstation wurden einige Fälle von Muskelschwäche und/oder Myopathie berichtet. Die

meisten Patienten erhielten gleichzeitig Kortikosteroide. 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
Verlängerte Muskellähmung und deren Folgen sind als hauptsächliche Anzeichen einer Überdosierung mit Cisatracurium zu erwarten.

Behandlung
Es ist wesentlich, bis zum Wiedereinsetzen der Spontanatmung die Lungenventilation und die arterielle Oxygenierung aufrechtzuerhalten. Da das Bewusstsein durch Cisatracurium nicht beeinträchtigt wird, wird eine vollständige Sedierung notwendig sein. Die Erholung kann durch die Verabreichung von Cholinesterasehemmern beschleunigt werden, sobald Anzeichen einer Spontanerholung vorhanden sind.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskelrelaxantien, peripher wirkende Mittel, andere quartäre Ammoniumverbindungen
ATC-Code: M03AC11

Cisatracurium ist ein mittellang wirkendes, nicht-depolarisierendes Skelettmuskelrelaxans vom Benzylisochinolin-Typ zur intravenösen Anwendung.

Wirkmechanismus
Klinische Studien beim Menschen wiesen darauf hin, dass Cisatracurium nicht zu einer dosisabhängigen Histaminfreisetzung führt, nicht einmal bei Dosierungen bis einschließlich 8 x ED_{95}.
Cisatracurium bindet an die cholinergen Rezeptoren der motorischen Endplatte und antagonisiert dort die Wirkung von Acetylcholin, woraus eine kompetitive Hemmung der neuromuskulären Übertragung resultiert. Diese Wirkung ist mit Cholinesterasehemmern wie Neostigmin oder Edrophonium leicht reversibel.

Die ED_{95} (Dosis, die benötigt wird, um eine 95%ige Hemmung der Zuckbewegung des Musculus adductor pollicis bei Stimulation des Ulnarnerves hervorzurufen) für Cisatracurium wird unter Opioid-Anästhesie (Thiopental/Fentanyl/Midazolam) auf 0,05 mg/kg Körpergewicht geschätzt.

Die ED_{95} von Cisatracurium bei Kindern unter Halothan-Anästhesie 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 Prozess) zu Laudanosin und dem monoquartären Acrylatmetaboliten abgebaut. Das monoquartäre Acrylat wird durch unspezifische Plasmaesterasen zum monoquartären Alkoholmetaboliten hydrolysiert. Die Elimination von Cisatracurium ist weitgehend organunabhängig, aber die Leber und die Nieren sind die primären Eliminationswege für die Ausscheidung der entstehenden Metaboliten.
Die Metaboliten besitzen keine neuromuskulär blockierende Aktivität.

Pharmakokinetik bei erwachsenen Patienten
Die nicht-kompartimentäre Pharmakokinetik von Cisatracurium ist im untersuchten Bereich (0,1 bis 0,2 mg/kg, d. h. 2 bis 4 × ED_{95}) dosisunabhängig.
Populationspharmakokinetische Modelle bestätigen diese Ergebnisse und erweitern sie bis 0,4 mg/kg (8 × ED_{95}). In der folgenden Tabelle sind die pharmakokinetischen Parameter nach der Verabreichung von Cisatracurium-Dosen von 0,1 und 0,2 mg/kg an gesunde erwachsene chirurgische Patienten zusammengefasst:

Parameter	Bereich der Mittelwerte
Clearance	4,7 bis 5,7 ml/min/kg
Verteilungsvolumen im Steady State	121 bis 161 ml/kg
Eliminationshalbwertszeit	22 bis 29 min

Pharmakokinetik bei älteren Patienten
Es gibt keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Cisatracurium bei älteren und jungen erwachsenen Patienten. Auch das Erholungsprofil ist gleich.

Pharmakokinetik bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen
Auch bei Patienten mit Nieren- oder Lebererkrankungen im Endstadium zeigt die Pharmakokinetik von Cisatracurium keine klinisch relevanten Unterschiede im Vergleich zu gesunden erwachsenen Patienten. Die Erholungsprofile sind ebenfalls unverändert.

Pharmakokinetik bei Verabreichung als Infusion
Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Cisatracurium nach einer Infusion entsprechen denen nach Verabreichung einer einzelnen Bolusinjektion. Das Erholungsprofil nach Infusion von Cisatracurium ist von der Dauer der Infusion unabhängig und entspricht dem nach Gabe einer einzelnen Bolusinjektion.

Pharmakokinetik bei Intensivpatienten
Wenn man Cisatracurium Intensivpflegepatienten 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 Intensivpflegepatienten unabhängig von der Infusionsdauer.
Die Konzentrationen an Metaboliten sind bei Intensivpatienten mit abnormer renaler und/oder hepatischer Funktion erhöht (siehe Abschnitt 4.4). Diese Metaboliten tragen nicht zur neuromuskulären Blockade bei.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität
Bezüglich der Toxizitätssymptome siehe Abschnitt 4.9.

Subakute Toxizität
Studien mit wiederholter Verabreichung über 3 Wochen bei Hunden und Affen zeigten keine substanzspezifischen toxischen Symptome.

Mutagenität
Cisatracurium war in einem mikrobiellen *In-vitro*-Mutagenitätstest bei Konzentrationen bis zu 5000 Mikrogramm/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 Mikrogramm/ml und mehr in einem *In-vitro*-Mutagenitätstest mit Mauslymphomzellen mutagen. Ein einzelnes positives Ergebnis von Mutagenitätsstudien bei einem Arzneistoff, der nicht häufig und/oder nur kurzfristig angewendet wird, ist von fragwürdiger klinischer Relevanz.

Kanzerogenität
Studien zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität
Studien zur Fertilität wurden nicht durchgeführt. Reproduktionsstudien an Ratten haben keinen negativen Einfluss von Cisatracurium auf die Fötalentwicklung dieser Spezies gezeigt.

Lokale Verträglichkeit
Das Ergebnis einer intra-arteriellen Studie an Kaninchen ergab, dass Cisatracurium-Injektionslösung gut vertragen wird. Es wurden keine mit dem Wirkstoff in Zusammenhang stehende Veränderungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzolsulfonsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

Da Cisatracurium nur in sauren Lösungen stabil ist, darf es nicht mit alkalischen Lösungen (z. B. Thiopental-Natrium) in derselben Spritze gemischt oder gleichzeitig durch dieselbe Nadel verabreicht werden.

Cisatracurium ist nicht kompatibel mit Ketorolac-Trometamol oder Propofol-Injektionsemulsion.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Ampulle: 18 Monate

Dauer der Haltbarkeit nach Verdünnung:
Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 2–8 ºC und bei 25 °C nachgewiesen (siehe Abschnitt 6.6).
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Vorgehensweise beim Öffnen/Verdünnen schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (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

2,5 ml, 5 ml oder 10 ml Lösung in Ampullen aus farblosem Typ-1-Glas mit One-Point-Cut-System. Die Ampullen sind mit einem spezifischen Farbring-Code für jedes Volumen gekennzeichnet.

Packungen mit je 5 Ampullen, die von einer PVC-Hülle umgeben sind. Die Hülle befindet sich in einem Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung.

Nach dem Öffnen der Ampulle muss das Arzneimittel unverzüglich angewendet werden.

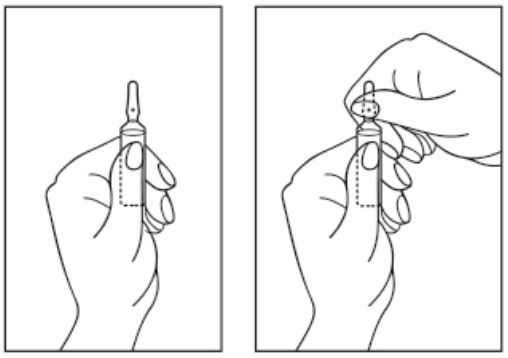
Das Arzneimittel muss vor der Anwendung einer Sichtprüfung unterzogen werden.
Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden, wenn es sichtbare Zeichen einer Beeinträchtigung (z. B. Partikel) gibt.

Verdünnte Cisatracurium-Kalceks-Lösung ist physikalisch und chemisch bei 2°C–8 ºC und bei 25 °C bei einer Konzentration von 0,1 mg/ml in den folgenden Infusionslösungen bei Kontakt mit Spritzen aus Polypropylen oder Polycarbonat, Infusionsschläuchen aus Polyethylen oder PVC und Infusionsbeuteln aus Polypropylen oder PVC für mindestens 24 Stunden stabil:
- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung;
- Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung;
- Natriumchlorid 1,8 mg/ml (0,18 %) mit Glucose 40 mg/ml (4 %) Injektionslösung;
- Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) mit Glucose 25 mg/ml (2,5 %) Injektionslösung.

Cisatracurium erwies sich mit den folgenden üblicherweise bei Operationen angewendeten Arzneimitteln als verträglich, wenn es unter Bedingungen gemischt wurde, die eine Verabreichung über einen Y-förmigen Zugang in eine laufende intravenöse Infusion simulierten: Alfentanilhydrochlorid, Droperidol, Fentanylcitrat, Midazolamhydrochlorid und Sufentanilcitrat. Wenn andere Arzneimittel durch dieselbe Nadel oder Kanüle verabreicht werden wie Cisatracurium, wird empfohlen, jedes Arzneimittel mit einem adäquaten Volumen einer geeigneten intravenösen Lösung durchzuspülen, z. B. Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung.

Wenn Cisatracurium in eine kleine Vene injiziert wird, muss es, wie bei anderen intravenös angewendeten Arzneimitteln, mit einer geeigneten intravenösen Lösung z. B. 0,9%iger Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung, durch die Vene gespült werden.

Hinweise zum Öffnen der Ampulle:
1) Drehen Sie die Ampulle mit dem Farbpunkt nach oben. Falls sich Lösung im oberen Teil der Ampulle befindet, klopfen Sie vorsichtig mit dem Finger daran, bis die gesamte Lösung im unteren Teil der Ampulle ist.
2) Öffnen Sie die Ampulle mit beiden Händen. Halten Sie den unteren Teil der Ampulle mit einer Hand fest und brechen Sie mit der anderen Hand den oberen Teil der Ampulle in Richtung vom Farbpunkt weg ab (siehe nachstehende Abbildungen).



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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AS "Kalceks"
Beiname: JSC "Kalceks"
Krustpils iela 71E
1057 Rīga
Lettland

Mitvertrieb:
EVER Pharma GmbH
Oppelner Straße 5
82194 Gröbenzell
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7004786.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

21 September 2021

10. STAND DER INFORMATION

08/2023

VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig