

FACHINFORMATION**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Atracurium Hikma 25 mg/2,5 ml Injektionslösung
Atracurium Hikma 50 mg/5 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 10 mg Atracuriumbesilat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Intravenöse Anwendung bei operativen und anderen Eingriffen sowie in der Intensivmedizin. Atracurium Hikma wird als Zusatz bei Allgemeinnarkosen, zur Erleichterung der endotrachealen Intubation sowie im Rahmen der Sedierung zur Relaxierung der Muskulatur im intensivmedizinischen Bereich und der künstlichen Beatmung angewendet.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Die Dauer der Anwendung von Atracuriumbesilat wird durch die Erfordernisse des operativen Eingriffs bestimmt.

Atracurium Hikma wird intravenös appliziert (Injektion oder Infusion).

Atracurium Hikma darf nicht intramuskulär appliziert werden.

Muskelrelaxation

- *Anwendung als Injektion*

Narkose:

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

Intubation:

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

Repetitions-Dosen:

Die vollständige neuromuskuläre Blockade kann im Abstand von 15 – 20 Minuten – entsprechend den Erfordernissen – mit Repetitionsdosen von 0,1 – 0,2 mg Atracuriumbesilat/kg Körpergewicht verlängert werden. Kumulative Effekte in Bezug auf die neuromuskulär blockierende Wirkung sind bei Verabreichung dieser Repetitions-Dosen nicht zu erwarten.

Die Wirkung von Atracuriumbesilat kann schnell durch übliche Dosen von Cholinesterasehemmstoffen wie Neostigmin oder Edrophonium - nach vorheriger oder gleichzeitiger Verabfolgung von Atropin oder Glycopyrroniumbromid - aufgehoben werden.

Die Spontanerholung stellt sich ca. 35 Minuten nach Ende der vollständigen Relaxation - gemessen an der Wiederherstellung der tetanischen Antwort auf 95 % der neuromuskulären Funktion - wieder ein. Im Rahmen der intensivmedizinischen Versorgung ist an sechs Patienten eine Spontanerholung nach Infusion von Atracuriumbesilat bis zu einer "train-of-four-ratio" von > 0,75 nach etwa 60 min (mit Schwankungen von 32 -108 min) beobachtet worden.

- *Anwendung als Infusionslösung*

Die Atracuriumbesilat - Lösung ist hypoton und darf bei Bluttransfusionen nicht über dasselbe Infusionssystem angewendet werden.

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

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

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

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

Anwendung bei Risikogruppen:

- *Kinder über 1 Monat*

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

Atracuriumbesilat ist für die Anwendung bei Säuglingen jünger als 1 Monat nicht geeignet, da für diese Altersgruppe bisher keine Erfahrungen vorliegen.

- *Anwendung bei älteren Patienten:*

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

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

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

- *Anwendung bei Patienten mit Herz- oder Kreislauf-Erkrankungen:*

Bei Patienten mit schweren Herz- oder Kreislauf-Erkrankungen sollte die Initialdosis über einen Zeitraum von ca. 1 – 2 Minuten verabreicht werden.

- *Anwendung bei Patienten mit Verbrennungen:*

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

Langzeitanwendung im intensivmedizinischen Bereich

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

Die vorhandenen Erfahrungen mit Muskelrelaxantien wie Atracuriumbesilat im intensivmedizinischen Bereich lassen den Schluss zu, dass die erforderlichen Dosen von Patient zu Patient erheblich schwanken können und dass sich diese Dosen in Abhängigkeit von der Anwendungsdauer ändern können.

Aufgrund der begrenzten Erfahrungen mit Atracuriumbesilat im intensivmedizinischen Bereich ist anzunehmen, dass bei länger dauernder Anwendung eine Dosiserhöhung erforderlich sein kann.

Nach Gabe einer initialen Bolusinjektion von 0,3 – 0,6 mg Atracuriumbesilat/kg Körpergewicht können zur Aufrechterhaltung der neuromuskulären Blockade durch kontinuierliche Infusion zwischen 11 und 13 µg Atracuriumbesilat/kg/min (entsprechend 0,66 – 0,78 mg/kg/h) verabreicht werden. Dabei ist zu beachten, dass nach bisherigen Erfahrungen die im Einzelfall erforderliche Dosis sehr unterschiedlich hohe Werte annehmen kann. So wurden 4,5 µg Atracuriumbesilat/kg/min (0,27 mg/kg/h) bis 29,5 µg Atracuriumbesilat/kg/min (1,77 mg/kg/h) verabreicht.

Die zurzeit vorliegenden wenigen Untersuchungsergebnisse bezüglich der Langzeitanwendung von Atracuriumbesilat lassen nur einen geringen Einfluss einer Hämodialyse oder Hämodialyse auf den Plasmaspiegel von Atracuriumbesilat und seine Metaboliten erkennen. Die Auswirkungen der Hämodialyse auf die Plasmaspiegel von Atracuriumbesilat und seine Metabolite sind nicht bekannt.

4.3 Gegenanzeigen

Atracurium Hikma Injektionslösung darf nicht verabreicht werden an Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Atracurium, Cisatracurium oder gegen Benzolsulfonsäure.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie alle anderen Muskelrelaxantien lähmt Atracuriumbesilat die Atem- und Skelettmuskulatur ohne das Bewusstsein zu beeinträchtigen. Deshalb darf Atracuriumbesilat

nur unter Vollnarkose von einem erfahrenen Anästhesisten verabreicht werden. Geräte und Personal zur endotrachealen Intubation und zur künstlichen Beatmung müssen – ebenso wie ein Antidot - zur sofortigen Verfügung stehen.

Wie auch andere Muskelrelaxantien kann Atracuriumbesilat während der Verabreichung - bei entsprechend empfindlichen Patienten - zur Histaminfreisetzung führen.

Atracurium Hikma ist bei Patienten mit Allergie oder Asthma in der Anamnese deshalb besonders sorgfältig zu verabreichen, da die Anwendung von Atracuriumbesilat in Einzelfällen zur Histaminfreisetzung (Bronchospasmus) führen kann.

Vorsicht sollte auch bei der Verabreichung von Atracurium bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber anderen neuromuskulären Blockern walten, da Berichte über eine Kreuz-Empfindlichkeit (größer als 50%) zwischen neuromuskulären Blockern vorliegen (siehe Abschnitt 4.3).

Atracurium zeigt in den empfohlenen Dosierungen keine klinisch signifikanten vagalen oder ganglienblockierenden Eigenschaften. Daher hat Atracurium bei Einhaltung der Dosierungsempfehlungen keine signifikante klinische Wirkung auf die Herzfrequenz und wirkt somit der durch viele Anästhetika oder durch Vagusstimulation während der Operation hervorgerufenen Bradykardie nicht entgegen.

Atracurium Hikma sollte nur mit Vorsicht an Patienten mit Myasthenia gravis, anderen neuromuskulären Erkrankungen und schweren Störungen des Elektrolythaushalts verabreicht werden, da bei ihnen mit einer höheren Empfindlichkeit zu rechnen ist.

Atracurium sollte bei Patienten, welche empfindlich sind bezüglich eines arteriellen Blutdruckabfalls (z.B. bei Hypovolämie), über einen Zeitraum von 60 Sekunden injiziert werden.

Atracurium Hikma darf nicht intramuskulär appliziert werden.

Da Atracurium bei hohem pH inaktiviert wird, darf die Substanz nicht in derselben Spritze mit Thiopental oder einer anderen alkalisch reagierenden Substanz aufgezogen werden.

Wenn Atracuriumbesilat in eine kleine Vene injiziert wird, sollte diese Vene nach der Injektion mit einer 0,9 %igen NaCl-Lösung durchgespült werden. Werden weitere Anästhetika durch den gleichen venösen Zugang verabreicht, so ist es wichtig, dass nach jedem Arzneimittel eine ausreichende Menge 0,9 %ige NaCl-Lösung nachgespült wird.

Atracurium ist hypoton und darf bei Bluttransfusionen nicht über dasselbe Infusionssystem angewendet werden.

Studien zur malignen Hyperthermie, durchgeführt an empfindlichen Tieren (Schweine) und in klinischen Studien an Patienten, haben gezeigt, dass Atracurium dieses Syndrom nicht auslöst.

Patienten mit Verbrennungen können eine Resistenz gegenüber nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien entwickeln. Bei diesen Patienten kann eine erhöhte Dosierung nötig sein, abhängig von der Zeit, welche seit der Verbrennung verstrichen ist, und vom Ausmass der Verbrennung.

Injektion:

Patienten auf der Intensivstation: nach Gabe an Labortiere in hohen Dosen wurde Laudanosin, ein Metabolit von Atracurium mit einer vorübergehenden Hypotonie in Verbindung gebracht. In einigen Spezies zeigt sich ein cerebral stimulierender Effekt. Obwohl Krämpfe in Intensivpatienten, welche Atracurium erhielten auftraten, ist ein kausaler Zusammenhang mit Laudanosin nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.8)

Hinweise:

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der durch Atracuriumbesilat hervor gerufene neuromuskuläre Block kann durch die gleichzeitige Gabe von Inhalationsanästhetika (z. B. Halothan, Isofluran, Enfluran, Desfluran und Sevofluran) verstärkt werden.

Die im Folgenden aufgeführten Arzneimittel können bei gleichzeitiger Anwendung von Atracuriumbesilat zu einer Verstärkung und/oder Verlängerung der neuromuskulären Blockade führen:

- Antibiotika einschließlich Aminoglykoside, Polymyxine, Spectinomycin, Tetracycline, Lincomycin und Clindamycin
- Antiarrhythmika: Propranolol, Calcium-Kanal Blocker, Lignocain (Lidocain), Procainamid und Chinidin,
- Diuretika: Furosemid und möglicherweise Mannitol, Thiazid-Diuretika und AcetazolamidMagnesiumsulfat
- Ketamin
- Lithiumsalze und Chinin
- Ganglienblocker: Trimethaphan und Hexamethonium.

In seltenen Fällen können bestimmte Arzneimittel das Krankheitsbild einer bestehenden Myasthenia gravis verschlechtern, eine latente Myasthenia gravis auslösen oder selbst diese Krankheit verursachen. In diesen Fällen ist mit einer erhöhten Empfindlichkeit gegen Atracuriumbesilat zu rechnen.

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

- Betablocker: Propranolol, Oxprenolol
- Antiarrhythmika: Procainamid, Chinidin
- Antirheumatika: Chloroquin, D-Penicillamin
- verschiedene Antibiotika
- Trimethaphan
- Chlorpromazin
- Steroide
- Phenytoin
- Lithium

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

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

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

Behandlungen mit Anticholinesterasen, die üblicherweise bei der Behandlung von Alzheimer verwendet werden (z. B. Donepezil) können die Wirkdauer von Atracurium verkürzen und die Magnitude der neuromuskulären Blockade verringern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Fertilitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Atracuriumbesilat bei Schwangeren vor. Obwohl tierexperimentelle Untersuchungen keine Hinweise auf Störungen der Embryonalentwicklung ergeben haben, sollte Atracurium Hikma nur gegeben werden, wenn der Nutzen für die Mutter die möglichen Gefahren für den Foetus überwiegt.

Der Plazentaübergang ist gering. Der Einsatz im empfohlenen Dosisbereich bei Kaiserschnitt-Patientinnen hatte keine nachteiligen Folgen für die Neugeborenen (s. a. Toxikologische Eigenschaften).

Da bei Verabreichung im empfohlenen Dosisbereich Atracuriumbesilat die Plazentaschranke nicht in klinisch relevanten Konzentrationen passiert, ist Atracuriumbesilat auch zur Aufrechterhaltung der Muskelrelaxation bei einem Kaiserschnitt (Sectio caesarea) geeignet.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Atracuriumbesilat in die Muttermilch übertritt. Wegen der kurzen Halbwertszeit sind Auswirkungen auf den Säugling nicht zu erwarten, wenn die Mutter nach Abklingen der Substanzwirkung das Stillen (wieder) aufnimmt. Aus Sicherheitsgründen sollte jedoch nach Anwendung von Atracurium Hikma während 24 Stunden nicht gestillt werden.

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

Da das Arzneimittel unter Vollnarkose verabreicht wird, sollte der Patient nach der Narkose über einen angemessenen Zeitraum beobachtet werden. Wegen einer möglichen Beeinträchtigung der Reaktionsfähigkeit darf er nicht am Straßenverkehr teilnehmen, keine Maschinen bedienen und nicht ohne sicheren Halt arbeiten. Über den Zeitfaktor hat der Arzt

individuell zu entscheiden. Der Patient soll sich nur in Begleitung nach Hause begeben und keinen Alkohol zu sich nehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen während der Behandlung sind Hypotonie (mild, vorübergehend) und Hautrötungen, verursacht durch Histaminfreisetzung. Sehr selten wurden schwere anaphylaktoide und anaphylaktische Reaktionen in Patienten beschrieben, die Atracurium zusammen mit einem oder mehreren anästhetischen Arzneimittel erhielten.

Die Nebenwirkungen sind nach Organklassen und Häufigkeit aufgelistet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: $\geq 1/10$	Häufig: $\geq 1/100$ und $\leq 1/10$
Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ und $\leq 1/100$	Selten: $\geq 1/10.000$ und $\leq 1/1.000$
Sehr selten: $< 1/10.000$	
nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar	

Die Häufigkeiten „sehr häufig“, „häufig“ und „gelegentlich“ kommen aus klinischen Studien. Die Häufigkeiten „selten“ und „sehr selten“ kommen im Allgemeinen von Spontanmeldungen.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ereignis
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Schwere anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen bis hin zum Schock, Kreislaufversagen und Herzstillstand Sehr selten wurden schwere anaphylaktoide und anaphylaktische Reaktionen in Patienten beschrieben, die Atracurium zusammen mit einem oder mehreren anästhetischen Arzneimittel erhielten.
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr selten	Bei intensivmedizinisch betreuten Patienten, die neben Atracuriumbesilat noch weitere Arzneimittel erhielten, wurde in Einzelfällen vom Auftreten von Krampfanfällen berichtet. Diese Patienten wiesen jedoch eine oder mehrere Vorerkrankungen auf, die Krampfanfälle auslösen können, z. B. Schädel-Hirntraumata, zerebrale Ödeme, Virusenzephalitiden, hypoxische Enzephalopathien und Urämien. In klinischen Studien konnte selbst nach Langzeitanwendung des Arzneimittels zwischen Plasmaspiegeln von Laudanosin - einem Metaboliten von Atracuriumbesilat - und dem Auftreten von Krampfanfällen kein Zusammenhang festgestellt werden.
Herzerkrankungen	Häufig	Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Häufig	Geringer vorüber gehender Blutdruckabfall [#] , Hautrötungen [#]
Erkrankungen der	Häufig	Keuchen, Bronchospasmus [#]

Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr selten	Laryngospasmus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Urticaria (Nesselsucht)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr selten	Nach prolongierter Anwendung von Atracuriumbesilat bei schwerkranken Patienten auf der Intensivstation wurden einige Fälle von Muskelschwäche und/oder Myopathie beobachtet. Die meisten Patienten erhielten begleitend Kortikosteroide. Der kausale Zusammenhang mit der Atracuriumbesilat-Therapie ist nicht eindeutig.

Nebenwirkungen, die mit Histaminfreisetzung in Zusammenhang gebracht werden, sind mit einer Raute gekennzeichnet (#).

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

a) Symptome einer Überdosierung

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

b) Therapie bei einer Überdosierung

In solchen Fällen muss bis zum Einsetzen der Spontanatmung die künstliche Beatmung aufrecht erhalten werden. Da das Bewusstsein durch Atracuriumbesilat nicht beeinträchtigt wird, ist der Patient vollständig zu sedieren.

Die Erholung kann durch die Verabreichung von Cholinesterasehemmstoffen zusammen mit der Gabe von Atropin oder Glycopyrrolat beschleunigt werden, sobald Zeichen einer Spontanerholung erkennbar sind.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskelrelaxanzien, periphere wirkende Mittel

ATC-Code: M03AC04

Atracuriumbesilat, der Wirkstoff von Atracurium Hikma, ist ein nicht depolarisierendes, mittellang wirkendes Muskelrelaxans.

Atracuriumbesilat greift spezifisch in die neurophysiologischen Vorgänge an der motorischen Endplatte ein, indem es Acetylcholin kompetitiv von den Acetylcholin-Rezeptoren dieser Endplatte verdrängt.

Durch die Besetzung der Endplatte mit Atracuriumbesilat wird deren weitere Depolarisation verhindert. Der Skelettmuskel wird gelähmt, da die Erregung der motorischen Nerven nicht mehr auf die Muskulatur übergreifen kann.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Der Wirkungseintritt und die Wirkungsdauer von Atracuriumbesilat sind dosisabhängig.

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

Die Inaktivierung von Atracuriumbesilat erfolgt auf 2 Wegen:

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

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

Untersuchungen mit entsprechendem Patienten-Plasma ergaben, dass die Inaktivierung von Atracuriumbesilat im Plasma nicht beeinträchtigt wird.

Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion sind die Metaboliten in höherer Konzentration vorhanden, die aber keinen Einfluss auf die muskelrelaxierende Wirkung haben.

Plasmaproteinbindung

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

Elimination

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

In tierexperimentellen Untersuchungen wurde die alleinige Verabreichung von Laudanosin – einem Metaboliten von Atracuriumbesilat – mit zerebral erregenden Wirkungen in

Verbindung gebracht. Beim Menschen hatte Laudanosin selbst nach tage- bzw. wochenlanger Verabreichung von Atracuriumbesilat keine pharmakologische Wirkung.

Die Bioverfügbarkeit beträgt 100 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

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

Untersuchungen zur Kanzerogenität von Atracuriumbesilat wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Aus den Ergebnissen tierexperimenteller Untersuchungen geht hervor, dass Atracuriumbesilat keine signifikanten Effekte auf die Embryonalentwicklung hat. Studien zu Auswirkungen auf die fötale Entwicklungsphase wurden nicht durchgeführt.

Fertilitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke
Benzolsulfonsäure

6.2 Inkompatibilitäten

Atracuriumbesilat darf in der Mischspritze nicht mit Thiopental oder anderen alkalischen Lösungen bzw. Substanzen gleichzeitig verabreicht werden, da alkalische pH-Werte zur vorzeitigen Inaktivierung von Atracuriumbesilat führen.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Ampullen:	2 Jahre
Geöffnete Ampullen:	Nach dem Öffnen der Ampulle sollte das Produkt sofort verwendet werden.

Infusionslösungen nach Herstellung: Zur Haltbarkeit der Infusionslösungen nach Herstellung siehe 6.6.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Lichtgeschützt und bei 2°C bis 8°C (im Kühlschrank) aufbewahren. Abweichend davon darf die Aufbewahrung kurzfristig – insgesamt nicht länger als 3 Tage – bei einer Temperatur nicht über 25 °C erfolgen.

Nicht einfrieren.

Nach Anbruch Rest verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 5 Ampullen zu je 2,5 ml oder 5 ml Injektionslösung

Packungen mit 10 Ampullen zu je 2,5 ml oder 5 ml Injektionslösung

Packungen mit 25 (5 x 5) Ampullen zu je 2,5 ml oder 5 ml Injektionslösung (AP)

Packungen mit 50 (5 x 10) Ampullen zu je 2,5 ml oder 5 ml Injektionslösung (AP)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren!

Die Atracuriumbesilat-Injektionslösungen sind mit folgenden Infusionslösungen kompatibel (mischbar):

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

In Konzentrationen von 0,5 mg Atracuriumbesilat/ml und darüber ist Atracuriumbesilat in den oben genannten Lösungen über die genannten Zeiträume nach Herstellung bei Tageslicht und Temperaturen bis zu 30° C haltbar.

Aus mikrobiologischer Sicht sind diese Lösungen sofort zu verwenden; andernfalls liegt die Aufbewahrung nach Herstellung in der Verantwortung des medizinischen Personals und sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2°C – 8°C erfolgen, falls die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen vorgenommen wurde.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Mitvertrieb:

Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Str. 13

82152 Martinsried

8. ZULASSUNGSNUMMER

37300.00.00 / 37300.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09.11.1999 / 16.04.2008

10. STAND DER INFORMATION

02/2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig
