



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL
 Atracurium HEXAL® 25 mg/2,5 ml Injektionslösung
 Atracurium HEXAL® 50 mg/5 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Atracurium HEXAL 25 mg/2,5 ml
 1 ml Injektionslösung enthält:
 Atracuriumbesilat 10 mg

1 Ampulle mit 2,5 ml Injektionslösung enthält:
 Atracuriumbesilat 25 mg

Atracurium HEXAL 50 mg/5 ml
 1 ml Injektionslösung enthält:
 Atracuriumbesilat 10 mg

1 Ampulle mit 5 ml Injektionslösung enthält:
 Atracuriumbesilat 50 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung/Infusionslösung (nach Herstellung)

Das Produkt ist eine klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur intravenösen Anwendung bei operativen und anderen Eingriffen sowie in der Intensivmedizin.

Atracuriumbesilat wird als Zusatz bei Allgemeinnarkosen, im Rahmen der Sedierung zur Relaxierung der Muskulatur im intensivmedizinischen Bereich sowie zur Erleichterung der endotrachealen Intubation und der künstlichen Beatmung angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Atracurium HEXAL wird als intravenöse Injektion oder Infusion verabreicht und darf nicht intramuskulär verabreicht werden.

Anwendung als Injektion bei Erwachsenen
Relaxation

In Abhängigkeit von der gewünschten vollständigen Relaxationsdauer können

0,3-0,6 mg Atracuriumbesilat/kg Körpergewicht (KG) i.v. verabreicht werden. Die Wirkungsdauer beträgt 15-35 Minuten.

Intubation

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

Repetitions-Dosen

Die vollständige neuromuskuläre Blockade kann mit Repetitions-Dosen von 0,1-0,2 mg Atracuriumbesilat/kg KG verlängert werden. Im Allgemeinen muss die erste Erhaltungsdosis 20-45 Minuten nach dem initialen Bolus gegeben werden, weitere Dosen werden nach Bedarf im Abstand von jeweils 15-25 Minuten verabreicht. In jedem Fall sollte die Gabe von Repetitions-Dosen auf die individuellen Anforderungen und Reaktionen des Patienten abgestimmt werden. Kumulative Effekte in Bezug auf die neuromuskulär blockierende Wirkung sind bei Verabreichung dieser Repetitions-Dosen nicht zu erwarten.

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.

Sobald Zeichen einer Spontanerholung erkennbar sind, kann der neuromuskuläre Block, hervorgerufen durch Atracuriumbesilat, schnell durch übliche Dosen von Cholinesterasehemmstoffen wie Neostigmin oder Edrophonium - nach vorheriger oder gleichzeitiger Verabfolgung von Atropin oder Glycopyrroniumbromid - ohne Anzeichen einer Rekararisierung aufgehoben werden.

Anwendung als Infusionslösung bei Erwachsenen

Atracuriumbesilat ist hypotonisch und darf nicht über die Infusionsleitung einer Bluttransfusion zugeführt werden. In diesem Fall muss die Substanz über eine separate Infusionsleitung verabreicht werden.

Nach einer initialen Bolusinjektion von 0,3-0,6 mg Atracuriumbesilat/kg KG kann Atracuriumbesilat zur Aufrechterhaltung der neuromuskulären Blockade bei operativen Eingriffen von längerer Dauer als kontinuierliche Infusion in Dosen von 0,3-0,6 mg/kg 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 im Abschnitt 6.6 aufgeführten Infusionslösungen verdünnt werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

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

Anwendung bei Neugeborenen

Die Anwendung von Atracurium bei Neugeborenen wird nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 5.1). Für Neugeborene (unter 1 Monat) sind aufgrund fehlender klinischer Daten keine Dosisempfehlungen möglich. Falls eine neuromuskuläre Blockade bei Neugeborenen oder Frühgeborenen erforderlich ist, muss die Dosis erheblich verringert werden.

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 von dem Schweregrad einer Leber- oder Nierenfunktionsstörung - auch bei sehr stark eingeschränkten Funktionen dieser Organe - in den oben genannten Standarddosen verabreicht werden.

Anwendung bei Patienten mit Herz- oder Kreislauf-Erkrankungen

Patienten mit schweren Herz- oder Kreislauf-Erkrankungen reagieren unter Umständen empfindlicher auf vorübergehende hypotone Zustände (siehe Abschnitt 4.4). Bei diesen Patienten sollte daher Atracuriumbesilat langsam und/oder in geteilten Dosen über einen Zeitraum von ca. 1-2 Minuten verabreicht werden.

Anwendung bei Patienten mit Verbrennungen

Bei Patienten mit Verbrennungen kann sich gegenüber nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien wie Atracuriumbesilat eine herabgesetzte Ansprechbarkeit entwickeln. Bei diesen Patienten können in Abhängigkeit von der Zeit, die seit der Verbrennung vergangen ist, und dem Aus-



maß der Verletzung höhere Atracuriumbesilat-Dosen erforderlich sein.

Anwendung im intensivmedizinischen Bereich (ICU)

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 Muskelrelaxanzien, 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. Bei länger dauernder Anwendung kann eine Dosiserhöhung erforderlich sein.

Nach optionaler Gabe einer initialen Bolusinjektion von 0,3-0,6 mg Atracuriumbesilat/kg KG können zur Aufrechterhaltung der neuromuskulären Blockade durch kontinuierliche Infusion zwischen 11 und 13 Mikrogramm Atracuriumbesilat/kg KG/min (entsprechend 0,66-0,78 mg/kg KG/h) verabreicht werden. Dabei ist zu beachten, dass nach bisherigen Erfahrungen die im Einzelfall erforderliche Dosis stark variieren kann. So wurden 4,5 Mikrogramm Atracuriumbesilat/kg KG/min (0,27 mg/kg KG/h) bis 29,5 Mikrogramm Atracuriumbesilat/kg KG/min (1,77 mg/kg KG/h) verabreicht. Darüber hinaus können sich die erforderlichen Dosen in Abhängigkeit von der Anwendungsdauer ändern. Aus diesem Grund sollte die Infusionsrate durch neuromuskuläres Monitoring dem Bedarf angepasst werden.

Die Zeit bis zur Spontanerholung von der neuromuskulären Blockade nach Atracuriumbesilat bei Intensivpatienten ist unabhängig von der Verabreichungsdauer. Ein TOF (train of four) Verhältnis (das Verhältnis des Spitzenwertes der vierten Kontraktion zur ersten in einer Reihe von vier) > 0,75 stellt sich durchschnittlich 60 Minuten nach Absetzen von Atracuriumbesilat ein (Bereich zwischen 32 und 108 Minuten, n = 6).

Die derzeitig vorliegenden wenigen Untersuchungsergebnisse bezüglich der Langzeitanwendung von Atracuriumbesilat lassen nur einen geringen Einfluss einer Hämofiltration oder Hämodialyse auf die Plasmaspiegel von Atracuriumbesilat und seinen Metaboliten erkennen.

Die Auswirkungen der Hämo-perfusion auf die Plasmaspiegel von Atracuriumbesilat

und seinen Metaboliten sind nicht bekannt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Cisatracurium oder Benzolsulfonsäure.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Genau wie alle anderen Muskelrelaxanzien lähmt auch Atracuriumbesilat die Atem- und Skelettmuskulatur, ohne das Bewusstsein zu beeinträchtigen. Deshalb darf Atracuriumbesilat ausschließlich von einem erfahrenen Anästhesisten nur an Patienten unter Vollnarkose oder an ausreichend sedierte Intensivpatienten verabreicht werden. Geräte und Personal zur endotrachealen Intubation und zur künstlichen Beatmung müssen - ebenso wie ein Antidot - zur sofortigen Verfügung stehen.

Atracurium HEXAL darf nicht intramuskulär verabreicht werden.

Wie bei anderen nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien ist bei Patienten mit Myasthenia gravis, Eaton-Lambert-Syndrom oder anderen neuromuskulären Erkrankungen, bei denen die Wirkung nicht-depolarisierender Substanzen zur neuromuskulären Blockade verstärkt wird, mit erhöhter Empfindlichkeit gegenüber Atracuriumbesilat zu rechnen. Bei solchen Patienten sind eine Reduktion der Atracuriumbesilat-Dosis und die Prüfung der neuromuskulären Blockade mithilfe eines Stimulators der peripheren Nerven von besonderer Bedeutung. Ähnliche Vorsichtsmaßnahmen sind bei Patienten mit schweren Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichts bzw. des Elektrolythaushalts oder mit Karzinomatose erforderlich.

Wie auch andere Muskelrelaxanzien kann Atracuriumbesilat während der Verabreichung - bei entsprechend empfindlichen Patienten - zur Histaminfreisetzung führen. Die Verabreichung an Patienten mit einer Anamnese, die eine erhöhte Sensibilität gegenüber Histamin vermuten lässt, sollte deshalb mit Vorsicht erfolgen. Die Histaminfreisetzung kann verringert werden, wenn Atracuriumbesilat langsam oder in mehreren Dosen über einen Zeitraum von mindestens einer Minute verabreicht wird.

Atracurium HEXAL sollte nur mit Vorsicht an Patienten verabreicht werden, die eine Überempfindlichkeit auf andere Muskelrelaxanzien gezeigt haben, da von einer Kreuz-Überempfindlichkeit zwischen Muskelrelaxanzien berichtet wurde.

Insbesondere bei Patienten mit einer Allergie- oder Asthmaanamnese ist in vereinzelten Fällen nach der Anwendung von

Atracuriumbesilat mit einem Bronchospasmus zu rechnen. In solchen Fällen muss die Anwendung von Atracuriumbesilat unter besonders sorgfältiger ärztlicher Beobachtung erfolgen. Bei Asthma-Patienten, die auf der Intensivstation mit hohen Kortikosteroiddosen und Substanzen zur neuromuskulären Blockade behandelt werden, ist die Überwachung des Kreatinphosphokinasespiegels in Erwägung zu ziehen.

Bei Patienten, die besonders empfindlich auf einen Abfall des arteriellen Blutdrucks reagieren können, wie z. B. bei Patienten mit Hypovolämie, sollte Atracuriumbesilat langsam oder in mehreren Dosen über einen Zeitraum von 1-2 Minuten verabreicht werden.

Wird Atracuriumbesilat in eine kleine Vene injiziert, sollte diese nach der Injektion mit einer physiologischen Kochsalzlösung durchgespült werden.

Werden weitere Anästhetika durch den gleichen venösen Zugang verabreicht, ist es wichtig, dass nach jedem Arzneimittel eine ausreichende Menge Wasser für Injektionszwecke oder physiologische Kochsalzlösung nachgespült wird.

Atracuriumbesilat ist hypotonisch und darf nicht über die Infusionsleitung einer Bluttransfusion zugeführt werden, da sonst die Gefahr einer Hämolyse besteht. Achtung: Die Lösung hat einen pH-Wert von 3,2-3,7 (siehe auch Abschnitt 6.2).

Atracuriumbesilat darf nicht in derselben Spritze mit Thiopental oder anderen alkalischen Lösungen bzw. Substanzen gemischt werden, da alkalische pH-Werte zur Inaktivierung von Atracuriumbesilat führen.

Bei Patienten mit Verbrennungen kann sich gegenüber nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien wie Atracuriumbesilat eine herabgesetzte Ansprechbarkeit entwickeln (siehe Abschnitt 4.2). Solche Patienten benötigen höhere Dosen abhängig von der Zeit, die seit der Brandverletzung vergangen ist, und dem Ausmaß der Verbrennung.

Hinweise

Innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs weist Atracuriumbesilat keine signifikanten Vagus- oder Ganglien-blockierenden Effekte auf. Infolgedessen hat Atracuriumbesilat innerhalb dieses Bereichs keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Herzfrequenz. Bradykardien nach Gabe anderer bei der Anästhesie verwendeter Arzneimittel oder nach Vagusreizung während der Operation werden durch Atracuriumbesilat nicht beeinflusst.



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

Untersuchungen an Schweinen, die für das Auftreten der malignen Hyperthermie besonders disponiert sind, ergaben, dass Atracuriumbesilat dieses Syndrom nicht auslöst. Klinische Untersuchungen bei entsprechend empfindlichen Patienten erbrachten das gleiche Ergebnis.

Intensivpatienten

Nach hochdosierter Verabreichung war Laudanosin (ein Metabolit von Atracurium) bei Labortieren mit vorübergehender Hypotonie und bei manchen Tierspezies mit zerebralen exzitatorischen Effekten assoziiert. Obgleich es vereinzelt Berichte über Krampfanfälle bei Intensivpatienten unter Atracuriumgabe gab, wurde ein kausaler Zusammenhang mit Laudanosin nicht bestätigt (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der durch Atracuriumbesilat hervorgerufene neuromuskuläre Block kann durch die gleichzeitige Gabe von Inhalationsanästhetika, wie z. B. Halothan, Isofluran, Enfluran, Sevofluran und Desfluran, verstärkt werden.

Die im Folgenden aufgeführten Arzneimittel können bei gleichzeitiger Verabreichung mit nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien wie Atracuriumbesilat zu einer Verstärkung und/oder Verlängerung der neuromuskulären Blockade führen:

- Antibiotika einschließlich Aminoglykoside, Polymyxine, Spectinomycin, Tetracykline, Lincomycin, Clindamycin und Vancomycin
- Antiarrhythmika: Propranolol, Procainamid, Chinidin, Lidocain, Calciumantagonisten
- Diuretika: Furosemid und möglicherweise Mannitol, Thiazid-Diuretika, Acetazolamid
- Magnesiumsulfat
- Ketamin
- Lithiumsalze und Chinin
- Dantrolen
- Ganglienblocker: Trimethaphan und Hexamethonium

In seltenen Fällen können bestimmte Arzneimittel das Krankheitsbild einer bestehenden Myasthenia gravis verschlechtern, einer latenten Myasthenia gravis zum Ausbruch verhelfen oder selbst diese Erkrankung auslösen. In diesen Fällen ist mit einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Atracuriumbesilat zu rechnen.

Zu diesen Arzneimitteln, die die vorgenannten Ereignisse auslösen 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 (Phenytoin, Carbamazepin) behandelt werden, ist es wahrscheinlich, dass der Wirkungseintritt von Atracuriumbesilat verzögert und die Dauer der neuromuskulären Blockade verkürzt ist.

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

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

Cholinesterasehemmer wie Donezepil, die üblicherweise zur Behandlung von Morbus Alzheimer eingesetzt werden, können die Dauer der neuromuskulären Blockade mit (Cis-)Atracurium verkürzen und deren Stärke reduzieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Atracuriumbesilat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Untersuchungen zum Einfluss auf Schwangerschaft, fetale/embryonale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung sind unvollständig (siehe Abschnitt 5.3). Daher sollte Atracuriumbesilat nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung in der Schwangerschaft verabreicht werden.

Der plazentare Übergang ist gering. Der Einsatz im empfohlenen Dosisbereich bei Kaiserschnitt-Patientinnen hatte keine nachteiligen Folgen für die Neugeborenen (siehe auch Abschnitt 5.3). Atracuriumbesilat ist daher auch zur Aufrechterhaltung der Muskelrelaxation bei Kaiserschnitt 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. Vorsichtshalber sollte nach Verabreichung von Atracuriumbesilat 24 Stunden auf das Stillen verzichtet werden.

Fertilität

Fertilitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

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

Da das Arzneimittel unter Vollnarkose verabreicht wird, darf der Patient nach der Narkose nicht am Straßenverkehr teilnehmen, keine Maschinen bedienen und nicht ohne sicheren Halt arbeiten. Über den Zeitfaktor hat der Arzt individuell zu entscheiden. Der Patient sollte sich nur in Begleitung nach Hause begeben und keinen Alkohol zu sich nehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen während der Behandlung sind Hypotonie (leicht und vorübergehend) und Hautrötungen, diese Nebenwirkungen werden der Histaminfreisetzung zugeordnet. Sehr selten wurden schwere anaphylaktoide oder anaphylaktische Reaktionen bei Patienten berichtet, die Atracurium zusammen mit einem oder mehreren Anästhetika erhielten.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
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.

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 bei Patienten beschrieben, die Atracurium zusammen mit einem oder mehreren anästhetischen Arzneimitteln erhielten



Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten

Krampfanfälle

Bei intensivmedizinisch betreuten Patienten, die neben Atracuriumbesilat noch weitere Arzneimittel erhielten, wurde 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 zwischen Plasmaspiegeln von Laudanosin - einem Metaboliten von Atracuriumbesilat - und dem Auftreten von Krampfanfällen kein Zusammenhang festgestellt werden.

Herzerkrankungen

Häufig

Tachykardie

Nicht bekannt

Bradykardie

Gefäßerkrankungen

Häufig

Hypotonie (leicht, vorübergehend)*, Hautrötung*

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig

Keuchen, Bronchospasmus*

Sehr selten

Laryngospasmus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig

Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt

Myopathie und/oder Muskelschwäche nach längerer Anwendung von Atracuriumbesilat bei schwerkranken Patienten auf der Intensivstation. Die meisten Patienten erhielten begleitende Kortikosteroide. Der kausale Zusammenhang mit der Atracuriumbesilat-Therapie ist nicht eindeutig.

*Diese Nebenwirkung ist auf eine Histaminfreisetzung zurückzuführen.

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

Anzeichen einer Überdosierung

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

Therapie bei einer Überdosierung

Patienten, die einer Kreislaufstützung bedürfen, sind entsprechend zu lagern und benötigen neben ausreichender Flüssigkeitszufuhr/Volumenersatz ggf. ein vasokonstriktiv wirkendes Medikament.

In solchen Fällen muss bis zum Einsetzen der Spontanatmung die künstliche Beatmung aufrechterhalten 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 Glycopyrroniumbromid beschleunigt werden, sobald Zeichen einer Spontanerholung erkennbar sind.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskelrelaxanzien, peripher wirkende Mittel

ATC-Code: M03AC04

Atracuriumbesilat ist ein nicht-depolarisierendes mittellang wirkendes Muskelrelaxans.

Atracuriumbesilat beeinflusst spezifisch die neurophysiologischen Vorgänge an der motorischen Endplatte, indem es Acetylcholin kompetitiv von seinen Rezeptoren 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 zur Muskulatur weitergeleitet wird.

Durch die Hemmung des Acetylcholin-Abbaus mittels Cholinesterasehemmstoffen,

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 Reizüberleitung ist wieder möglich.

Kinder und Jugendliche

Die begrenzten Daten bei Neugeborenen aus der Literatur weisen auf eine erhöhte Variabilität in der Zeit bis zum Beginn und der Dauer der Wirkung von Atracurium in dieser Population verglichen mit älteren Kindern hin.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Der Wirkungseintritt und die Wirkdauer von Atracuriumbesilat sind dosisabhängig.

Nach Gabe von 0,3 mg Atracuriumbesilat/kg KG wurden beim Menschen nach 3 Minuten Plasmakonzentrationen von ca. 3 Mikrogramm/ml gemessen.

Die Inaktivierung von Atracuriumbesilat erfolgt auf zwei Wegen:

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

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

Untersuchungen mit entsprechendem Patienten-Plasma ergaben, dass die Metabolisierung von Atracuriumbesilat durch einen Pseudocholinesterasemangel im Plasma nicht beeinträchtigt wird.

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 20-30 Minuten. Das Ende der neuromuskulär blockierenden Wirkung von Atracuriumbesilat erfolgt unabhängig von seiner hepatischen Metabolisierung oder renalen Ausscheidung. Es ist deshalb nicht zu erwarten, dass eine gestörte Nieren-, Leber- oder Kreislauffunktion die Wirkdauer von Atracuriumbesilat beeinträchtigt.



In tiereperimentellen Untersuchungen wurde die alleinige Verabreichung von Laudanosin - einem Metaboliten von Atracuriumbesilat - mit zerebral erregenden Wirkungen in Verbindung gebracht. Obwohl bei Intensivpatienten nach der Anwendung von Atracuriumbesilat Krampfanfälle beobachtet wurden, wurden diese in keinem Fall, selbst nach wochenlanger Dauerinfusion, auf Atracuriumbesilat oder Laudanosin zurückgeführt.

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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Genotoxizität

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

Kanzerogenität

Untersuchungen zur Kanzerogenität von Atracuriumbesilat wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

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

Beim Menschen liegen kaum Erfahrungen mit der Anwendung von Atracuriumbesilat im Verlauf der Schwangerschaft vor, jedoch liegen Untersuchungen mit Atracuriumbesilat bei Kaiserschnitt-Patientinnen vor (siehe Abschnitt 4.6).

Fertilität

Fertilitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Wasser für Injektionszwecke
- Benzolsulfonsäure

6.2 Inkompatibilitäten

Eine Mischung mit anderen Arzneimitteln wird nicht empfohlen. Atracuriumbesilat darf nicht in derselben Spritze mit Thiopental oder anderen alkalischen Lösungen bzw. Substanzen gemischt werden, da alkalische pH-Werte zur 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 anaphylaktoide Reaktion hervorrufen können.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Nach Anbruch Inhalt sofort verwenden (Einzeldosisbehältnis). Restmengen sind zu verwerfen.

Infusionslösungen nach Herstellung

In 0,9%iger Natriumchloridlösung wurde eine chemische und physikalische Haltbarkeit bis zu 24 Stunden bei 30 °C, in weiteren gebrauchstüblichen Infusionslösungen ebenfalls bis zu 24 Stunden demonstriert (siehe Abschnitt 6.6).

Zur Vermeidung einer mikrobiologischen Kontamination sollte das Produkt sofort verwendet werden. Ist dies nicht der Fall, liegt die Verantwortung für Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung beim Anwender. In der Regel darf eine maximale Aufbewahrungszeit von 24 Stunden bei einer Temperatur von 2-8 °C nicht überschritten werden, falls die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgte.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2-8°C). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Atracurium HEXAL 25 mg/2,5 ml
3 ml Ampullen aus farblosem Glas, Typ I

Packung mit 5 Ampullen mit je 2,5 ml Injektionslösung/Infusionslösung (nach Herstellung)

Atracurium HEXAL 50 mg/5 ml
5 ml Ampullen aus farblosem Glas, Typ I

Packung mit 5 Ampullen mit je 5 ml Injektionslösung/Infusionslösung (nach Herstellung)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bewahren Sie alle Arzneimittel sorgfältig und außerhalb der Reichweite von Kindern auf.

Atracurium HEXAL wird zur i.v.-Injektion und -Infusion verwendet.

Atracuriumbesilat ist mit folgenden Infusionslösungen in einer Konzentration von 0,5 mg Atracuriumbesilat/ml kompatibel (mischbar):

Infusionslösung	Haltbarkeit
0,9 %ige NaCl-Lösung (G/V)	24 Stunden
5 %ige Glucose-Lösung (G/V)	24 Stunden
Ringer-Lösung	24 Stunden
0,18 %ige NaCl-Lösung mit 4 %iger Glucose-Lösung (G/V)	24 Stunden

Bei Mischungen mit diesen Lösungen bis zu Konzentrationen von 0,5 mg Atracuriumbesilat/ml sind die Lösungen bei Tageslicht und Temperaturen bis zu 30 °C in den genannten Zeiträumen haltbar.

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Atracurium HEXAL 25 mg/2,5 ml
58510.00.00

Atracurium HEXAL 50 mg/5 ml
58513.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
26. Januar 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:
07. März 2018

10. STAND DER INFORMATION

April 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig