s

14. juni 2016

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Cisatracurium ”Fresenius Kabi”, injektions-/infusionsvæske, opløsning**

1. **D.SP.NR.**

 27194

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Cisatracurium ”Fresenius Kabi”

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver ml injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder 2,68 mg cisatracuriumbesylat svarende til 2 mg cisatracurium.

 1 ampul af 2,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder 6,7 mg cisatracuriumbesylat svarende til 5 mg cisatracurium.

 1 ampul af 5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder 13,4 mg cisatracuriumbesylat svarende til 10 mg cisatracurium.

 1 ampul af 10 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder 26,8 mg cisatracuriumbesylat svarende til 20 mg cisatracurium.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

 Injektions-/infusionsvæske, opløsning.

 Klar, farveløs til svag gul eller grønlig gul opløsning med en pH på 3,0-3,8.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

 Cisatracurium ”Fresenius Kabi” er indiceret til anvendelse under kirurgi og andre indgreb hos voksne og børn over 1 måned. Cisatracurium Fresenius Kabi er også indiceret til brug ved intensiv behandling af voksne. Cisatracurium ”Fresenius Kabi” kan anvendes som en del af universel anæstesi eller til muskelafslappelse i forbindelse med sedation på intensivafdelinger samt for at lette endotrakeal intubation og mekanisk ventilation.

* 1. **Dosering og indgivelsesmåde**

 Cisatracurium ”Fresenius Kabi” må kun administreres af eller under vejledning af anæstesiologer eller andre klinikere, som er bekendte med anvendelsen og virkningen af neuromuskulært blokerende midler. Udstyr til trakealintubation, og vedligeholdelse af pulmonal ventilation og tilstrækkelig arteriel ilttension skal være tilgængelig.

 Det anbefales at monitorere den neuromuskulære funktion under anvendelse af Cisatracurium ”Fresenius Kabi” for at imødekomme individuelle doseringsbehov.

**Dosering**

 **- Anvendelse ved intravenøs bolusinjektion**

 ***Dosering til voksne***

Endotrakeal intubation:

 Den anbefalede intubationsdosis af Cisatracurium ”Fresenius Kabi” til voksne er 0,15 mg/kg (legemsvægt). Endotrakeal intubation kan opnås 120 sekunder efter administration af Cisatracurium ”Fresenius Kabi” efter induktion af anæstesi med propofol.

 Højere doser vil forkorte tiden til den neuromuskulære blokade indsætter.

 Nedenstående tabel viser de gennemsnitlige farmakodynamiske data, når cisatracurium var administreret i doser på 0,1 til 0,4 mg/kg (legemsvægt) til raske voksne patienter under opioid- (thiopenton/fentanyl/midazolam) eller propofol-anæstesi.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Initial cisatracurium dosis mg/kg (legemsvægt) | Underliggende anæstesi | Varighed til 90 % T1\* suppression (min) | Anslagstid, maksimal T1\* suppression (min) | Varighed til 25 % spontan T1\*recovery (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 |

 \* T1 Enkelt "twitch" respons såvel som den første del af Train-of-four respons fra adduktor-pollicis-musklen efter supramaximal elektrisk stimulering af ulnarnerven.

 Enfluran- eller isofluran-anæstesi kan forlænge den klinisk effektive varighed af den initiale dosis af cisatracurium med op til 15 %.

Vedligeholdelse:

 Neuromuskulær blokade kan forlænges med vedligeholdelsesdoser af cisatracurium. En dosis på 0,03 mg/kg (legemsvægt) giver ca. 20 minutters forlænget klinisk effektiv neuromuskulær blokade under opioid- eller propofol-anæstesi.

 Gentagne vedligeholdelsesdoser fremkalder ikke en akkumulering i den neuromuskulært blokerende effekt.

Spontan recovery:

 Når den neuromuskulære blokade spontant begynder at ophøre, er varigheden til komplet revertering uafhængig af den administrerede dosis af Cisatracurium ”Fresenius Kabi”. Under opioid- eller propofol-anæstesi er den gennemsnitlige tid fra 25 til 75 % og fra 5 til 95 % recovery henholdsvis ca. 13 og 30 minutter.

Revertering:

 Den neuromuskulære blokade efter cisatracurium administration kan hurtigt reverteres med standarddoser af cholinesterasehæmmere. Den gennemsnitlige tid fra 25 til 75 % recovery og til fuldstændig klinisk recovery (T4:T1 ratio ≥ 0,7) er henholdsvis ca. 4 og 9 minutter efter administration af det reverterende stof ved gennemsnitlig 10 % T1 recovery.

 ***Dosering til pædiatrisk population***

Endotrakeal intubation (pædiatriske patienter fra 1 måned til 12 år):

 Som hos voksne er den anbefalede intubationsdosis af cisatracurium 0,15 mg/kg (legemsvægt) administreret hurtigt over 5 til 10 sekunder. Endotrakeal intubation kan opnås 120 sekunder efter indgift af cisatracurium. Farmakodynamiske data for denne dosis er angivet i nedenstående tabeller.

 Cisatracurium er ikke undersøgt ved intubation af pædiatriske patienter i ASA klasse III-IV. Der er begrænsede data vedrørende brug af cisatracurium til pædiatriske patienter under 2 år, der gennemgår langvarig eller omfattende kirurgi.

 Hos pædiatriske patienter i alderen fra 1 måned til 12 år har cisatracurium en kortere klinisk virkningsvarighed og en hurtigere spontan recoveryprofil end observeret hos voksne under samme anæstesi konditioner. Der er set små forskelle i den farmakodynamiske profil mellem aldersgrupperne 1 til 11 måneder og 1 til 12 år. Se nedenstående tabeller.

Børn fra 1 til 11 måneder

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Cisatracurium dosis mg/kg (legemsvægt) | Underliggende anæstesi | Varighed til 90 % suppression (min) | Anslagstid, maksimal suppression (min) | Varighed til 25 % spontan T1 recovery (min) |
| 0,15 | Halothan | 1,4 | 2,0 | 52  |
| 0,15 | Opioid | 1,4 | 1,9 | 47  |

Børn fra 1 til 12 år

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Cisatracurium dosis mg/kg (legemsvægt) | Underliggende anæstesi | Varighed til 90 % suppression (min) | Anslagstid, maksimal suppression (min) | Varighed til 25 % spontan T1 recovery (min) |
| 0,15 | Halothan | 2,3 | 3,0 | 43 |
| 0,15 | Opioid | 2,6 | 3,6 | 38 |

Når cisatracurium ikke anvendes til intubation:

 En dosis på mindre end 0,15 mg/kg kan anvendes. Farmakodynamiske data for doser på 0,08 og 0,1 mg/kg til pædiatriske patienter fra 2 til 12 år ses i nedenstående tabel:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Cisatracurium dosis mg/kg (legemsvægt) | Underliggende anæstesi | Varighed til 90 % suppression (min) | Anslagstid, maksimal suppression (min) | Varighed til 25 % spontan T1 recovery (min) |
| 0,08 | Halothan | 1,7 | 2,5 | 31  |
| 0,1 | Opioid | 1,7 | 2,8 | 28  |

 Administration af cisatracurium efter brug af suxamethon er ikke undersøgt hos børn (se pkt. 4.5).

 Halothan kan forlænge den klinisk effektive varighed af en dosis cisatracurium med op til 20 %.

 Der er ingen tilgængelige data vedrørende brug af cisatracurium til pædiatriske patienter under anæstesi med andre halogenerede fluorcarbon anæstesimidler. Ikke desto mindre kan disse stoffer også forventes at forlænge den klinisk effektive varighed af en dosis cisatracurium.

Vedligeholdelse (børn fra 2 til 12 år)

Den neuromuskulære blokade kan forlænges med vedligeholdelsesdoser af cisatracurium. Hos pædiatriske patienter fra 2 til 12 år giver en dosis på 0,02 mg/kg (legemsvægt) ca. 9 minutters forlænget klinisk effektiv neuromuskulær blokade under halothananæstesi. Gentagne supplerende doser fremkalder ikke en akkumulering i den neuromuskulært blokerende effekt.

 Der er ikke tilstrækkelige data til at give dosisrekommendationer for vedligeholdelsesdoser til pædiatriske patienter under 2 år. Meget begrænsede data fra kliniske undersøgelser hos pædiatriske patienter under 2 år antyder dog, at en vedligeholdelsesdosis på 0,03 mg/kg kan forlænge den klinisk effektive neuromuskulære blokade med op til 25 minutter under opioid-anæstesi.

Spontan recovery

Når den neuromuskulære blokade spontant begynder at ophøre, er varigheden til komplet revertering uafhængig af den administrerede dosis af cisatracurium. Under opioid- eller halothan anæstesi er den gennemsnitlige tid fra 25 til 75 % og fra 5 til 95 % recovery henholdsvis ca. 11 og 28 minutter.

Revertering

Den neuromuskulære blokade efter administration af cisatracurium kan hurtigt reverteres med standarddoser af cholinesterasehæmmere. Den gennemsnitlige tid fra 25 til 75 % recovery og til fuld klinisk recovery (T4:T1 ratio ≥ 0,7) er henholdsvis ca. 2 og 5 minutter efter administration af et reverterende stof ved gennemsnitlig 13 % T1 recovery.

* **Anvendelse ved intravenøs infusion**

 ***Dosering til voksne og børn fra 2 til 12 år***

 Vedligeholdelse af den neuromuskulære blokade kan opnås ved infusion af Cisatracurium ”Fresenius Kabi”. Der er anbefalet en initial infusionshastighed på 3 µg/kg/min (0,18 mg/kg/time) for at opretholde 89 til 99 % T1 suppression efter tegn på spontan recovery. Efter en initial periode med stabilisering af den neuromuskulære blokade skulle en infusionshastighed på 1 til 2 µg/kg/min (0,06 til 0,12 mg/kg/time) være tilstrækkelig til at vedligeholde blokaden i dette område hos de fleste patienter.

 Reduktion af infusionshastigheden med op til 40 % kan være nødvendig, når cisatracurium administreres under isofluran- eller enflurananæstesi (se pkt. 4.5).

 Infusionshastigheden afhænger af koncentrationen af cisatracurium i infusionsopløsningen, den ønskede grad af neuromuskulær blokade og patientens vægt. Nedenstående tabel giver vejledning til infusion af ufortyndet Cisatracurium ”Fresenius Kabi”.

Infusionshastighed af Cisatracurium ”Fresenius Kabi”

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Patientvægt** **(kg legemsvægt)** | **Dosis (μg/kg/min)** | **Infusionshastighed** |
| **1,0** | **1,5** | **2,0** | **3,0** |
| 20  | 0,6 | 0,9 | 1,2 | 1,8 | ml/time |
| 70  | 2,1 | 3,2 | 4,2 | 6,3 | ml/time |
| 100  | 3,0 | 4,5 | 6,0 | 9,0 | ml/time |

 Jævn kontinuerlig infusionshastighed er ikke forbundet med en tiltagende forøgelse eller nedsættelse af den neuromuskulært blokerende effekt.

 Efter ophør med infusion foregår den spontane recovery fra den neuromuskulære blokade med en hastighed, der kan sammenlignes med den, der ses efter administration af en enkel bolus injektion

* **Anvendelse ved intravenøs bolus injektion og/eller ved intravenøs infusion**

 ***Dosering til voksne***

Til patienter på intensivafdelinger

 Cisatracurium ”Fresenius Kabi” kan gives som bolus dosis og/eller infusion til voksne patienter på intensivafdelinger.

 En initial infusionhastighed på 3 µg/kg/min (0,18 mg/kg/time) anbefales til voksne patienter i intensiv behandling. Der kan være stor variation fra patient til patient mht. doseringskrav, og disse kan øges eller nedsættes over tid. I kliniske undersøgelser var den gennemsnitlige infusionshastighed 3 µg/kg/min (interval 0,5 til 10,2 µg/kg (legemsvægt)/min (0,03 til 0,6 mg/kg/time)).

 Den gennemsnitlige tid til fuldstændig spontan recovery efter langvarig (op til 6 dage) infusion af cisatracurium til patienter i intensiv behandling var ca. 50 minutter.

 Recovery profilen efter infusion af cisatracurium til patienter i intensiv behandling er uafhængig af infusionens varighed.

 **Særlige populationer**

*Dosering til ældre*

 Dosisjustering er ikke påkrævet hos ældre patienter. Hos disse patienter er den farmakodynamiske profil den samme, som er set hos unge voksne patienter, men som med andre neuromuskulært blokerende midler kan tiden til virkningen indsætter være forsinket.

*Dosering til patienter med nedsat nyrefunktion*

 Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med nyreinsufficiens. Hos disse patienter har cisatracurium den samme farmakodynamiske profil, som er set hos patienter med normal nyrefunktion, men tiden til virkningen indsætter, kan være forsinket.

*Dosering til patienter med nedsat leverfunktion*

 Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med svær leversygdom. Hos disse patienter har cisatracurium den samme farmakodynamiske profil, som er set hos patienter med normal leverfunktion, men tiden til virkningen indsætter, kan være lidt kortere.

*Dosering til patienter med kardiovaskulær sygdom*

 Hurtig bolusinjektion (over 5-10 sekunder) til voksne patienter med alvorlige kardiovaskulære lidelser (New York Heart Association Class I-III), der gennemgik koronararterie bypass-transplantation (CABG) var ikke forbundet med klinisk signifikante kardiovaskulære påvirkninger ved de undersøgte doser (maks. 0,4 mg/kg (8 x ED95)). Til denne patientpopulation er dokumentationen dog begrænset for doser over 0,3 mg/kg.

 Cisatracurium er ikke undersøgt til børn, der gennemgår hjertekirurgi.

***Pædiatrisk population***

 *Dosering til nyfødte (under 1 måned)*

 Brug af cisatracurium til nyfødte kan ikke anbefales, da det ikke er undersøgt i denne patientgruppe.

 **Administrationsmåde**

 Cisatracurium ”Fresenius Kabi” er til intravenøs administration.

 Cisatracurium ”Fresenius Kabi” indeholder ingen konserveringsmidler og er kun beregnet til engangsbrug.

 Lægemidlet bør kontrolleres visuelt inden brug. Opløsningen skal kun anvendes, hvis den er klar og farveløs eller næsten farveløs til let gul/grønlig gul, fri for partikler og beholderen er ubeskadiget. Hvis det visuelle udseende har ændret sig, eller hvis beholderen er beskadiget, skal produktet kasseres.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

* 1. **Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for cisatracuriumbesylat, atracurium eller benzensulfonsyre.

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 *Produktspecifikt:*

 Cisatracurium lammer respirationsmuskulaturen såvel som den øvrige skeletmuskulatur, men har ingen kendt effekt på bevidsthed eller smertetærskel.

 Der bør udvises stor forsigtighed, når cisatracurium administreres til patienter, som har udvist overfølsomhed over for andre neuromuskulært blokerende midler, eftersom en høj grad af krydsreaktivitet (større end 50 %) mellem neuromuskulært blokerende midler er rapporteret (se pkt. 4.3).

 Cisatracurium har ingen betydende vagolytisk eller ganglieblokerende egenskaber. Derfor har cisatracurium ingen klinisk signifikant effekt på hjertefrekvensen og vil ikke modvirke den bradykardi, der kan udløses af mange anæstesimidler eller ved vagusstimulering under kirurgi.

 Patienter med myastenia gravis og andre former for neuromuskulære sygdomme har udvist stærkt forøget følsomhed over for ikke-depolariserende blokerende midler. En initial dosis på ikke mere end 0,02 mg/kg anbefales til disse patienter.

 Alvorlige syre-base og/eller serumelektrolyt abnormiteter kan øge eller nedsætte patienters følsomhed over for neuromuskulært blokerende midler.

 Der foreligger ingen dokumentation for anvendelse af cisatracurium til nyfødte under 1 måned, da det ikke er undersøgt på denne patientgruppe.

 Cisatracurium er ikke undersøgt hos patienter med en anamnese med malign hypertermi. Undersøgelser hos grise, der er disponeret for malign hypertermi, indikerer, at cisatracurium ikke udløser dette syndrom.

 Der er ikke udført undersøgelser af cisatracurium hos patienter under operation med induceret hypotermi (25 til 28 °C). Infusions­hastigheden, der er nødvendig for at opretholde tilstrækkelig muskelafslap­pelse under operation under disse omstændigheder, forventes at være betydelig reduceret.

 Cisatracurium er ikke undersøgt hos patienter med brandsår. Ligesom med andre neuromuskulært blokerende midler må muligheden for øget doseringskrav og kortere virkningsvarighed imidlertid overvejes, når cisatracurium administreres til denne patientgruppe.

 Cisatracurium ”Fresenius Kabi” er hypotonisk og må ikke tilføres en blodtransfusion.

*Patienter på intensivafdelinger*

 Ved høje doser administreret til laboratoriedyr har laudanosin, en metabolit af cisatracurium og atracurium, været associeret med forbigående hypotension og hos nogle arter cerebral excitatorisk effekt. Hos de mest følsomme dyrearter opstod disse hændelser ved samme plasmakoncentrationer af laudanosin, som er målt hos patienter på intensivafdelinger efter langtidsinfusion af atracurium.

 Svarende til den mindskede infusionshastighed, som er anbefalet ved cisatracurium, er plasmakoncentrationer af laudanosin ca. 1/3 i forhold til ved behandling med atracurium.

 Der har været sjældne rapporter om kramper hos patienter på intensivafdelinger, som havde modtaget behandling med atracurium sammen med anden medicin. Disse patienter havde som oftest en eller flere disponerende faktorer for kramper (f.eks. kranietraumer, hypotoksiske hjernelidelser, cerebralt ødem, viral hjernebetændelse, uræmi). Der er ikke fastsat noget årsagssammenhæng med laudanosin.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Mange lægemidler har vist sig at influere på virkningsgraden og/eller virkningsvarigheden af ikke-depolariserende neuromuskulært blokerende midler, herunder følgende:

 *Forøget effekt*

* af anæstesilægemidler såsom enfluran, isofluran, halothan (se pkt. 4.2) og ketamin
* af andre ikke-depolariserende neuromuskulært blokerende midler
* af andre lægemidler såsom antibiotika (herunder aminoglykosider, polymyxiner, spectinomycin, tetracycliner, lincomycin og clindamycin)
* af antiarytmika (herunder propranolol, calciumkanalblokkere, lidocain, procainamid og chinidin)
* af diuretika (herunder furosemid og muligvis thiazider, mannitol og acetazolamid)
* af magnesium- og lithiumsalte
* af ganglieblokerende lægemidler (trimetaphan, hexamethonium).

 I sjældne tilfælde kan nogle lægemidler forværre eller demaskere latent myasthenia gravis eller ligefrem inducere et myastenisk syndrom. Dette kan resultere i øget følsomhed over for ikke-depolariserende neuromuskulært blokerende midler. Denne type lægemidler inkluderer forskellige antibiotika, betablokerende midler (propranolol, oxprenolol), antiarytmika (procainamid, kinidin), antirheumatiske lægemidler (chloroquin, D-penicillamin), trimetaphan, chlorpromazin, steroider, phenytoin og lithium.

 Administration af suxamethonium til at forlænge effekten af det ikke-depolari­serende neuromuskulært blokerende middel kan resultere i et forlænget og komplekst blok, som kan være svært at revertere med cholinesterasehæmmere.

 Nedsat effekt:

 En nedsat effekt er set efter forudgående langvarig administration af phenytoin og carbamazepin.

 Behandling med cholinesterasehæmmere, som ofte bliver brugt til behandling af Alzheimer’s sygdom (f.eks. donepezil), kan ved samtidig administration af cisatracurium forkorte varigheden og reducere størrelsen af den neuromuskulære blokade med cisatracurium.

 Ingen effekt:

 Forudgående administration af suxamethonium har ingen effekt på varigheden af den neuromuskulære blokade efter bolusdoser af cisatracurium eller på den anvendte infusionshastighed.

* 1. **Graviditet og amning**

 *Graviditet*

 Der er ikke tilstrækkelige data vedrørende brug af cisatracurium til gravide kvinder.

 Dyrestudier er utilstrækkelige, hvad angår virkningerne på svangerskab og/eller den embryonale /føtale udvikling, fødsel og den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke.

 Cisatracurium ”Fresenius Kabi” bør ikke anvendes under graviditet.

 *Amning*

 Det vides ikke om cisatracurium eller dets metabolitter udskilles i human modermælk.

 En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. På grund af den korte halveringstid, forventes der ingen indvirkning på det ammede barn, hvis moderen genoptager amningen efter, at stoffets virkning er forsvundet. Som en sikkerhedsforanstaltning skal amning afbrydes under behandlingen og i mindst 12 timer efter administration af Cisatracurium ”Fresenius Kabi”.

 Fertilitet

 Fertilitetsstudier er ikke udført.

* 1. **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

 Cisatracurium ”Fresenius Kabi” kan som alle andre anæstetika have stor indflydelse på at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienten må ikke køre eller betjene maskiner efter anæstesi med cisatracurium.

 Tidsfaktoren skal bestemmes individuelt af lægen.

* 1. **Bivirkninger**

 Hyppigheden af bivirkninger er klassificeret i følgende kategorier:

 Meget almindelig (≥1/10),

 Almindelig (≥1/100 til <1/10),

 Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100),

 Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000),

 Meget sjælden (<1/10.000),

 Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

 *Immunsystemet*

Meget sjælden: Anafylaktisk reaktion

Ved indgift af neuromuskulære blokkere er der set anafylaktiske reaktioner af varierende sværhedsgrad. Meget sjældent er der set alvorlige anafylaktiske reaktioner hos patienter, der har fået cisatracurium sammen med én eller flere anæstetika.

*Hjerte*

Almindelig: Bradykardi

*Vaskulære sygdomme*

Almindelig: Hypotension

Ikke almindelig: Kutan rødmen

*Luftveje, thorax og mediastinum*

Ikke almindelig: Bronkospasmer

*Hud og subkutane væv*

Ikke almindelig: Udslæt

*Knogler, led, muskler og bindevæv*

Meget sjælden: Myopati, muskelsvaghed

Der har været rapporteret om muskelsvaghed og/eller myopati efter langvarig brug af muskelrelaksantia til alvorlig syge patienter på intensivafdelinger. De fleste af patienterne modtog samtidig behandling med kortikosteroider. Disse tilfælde er sjældent rapporteret i forbindelse med cisatracurium, og der er ingen fastslået årsagssam­menhæng.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

E-mail: dkma@dkma.dk

* 1. **Overdosering**

 *Symptomer og tegn*

 Forlænget muskellammelse og de deraf følgende konsekvenser forventes at være de overvejende tegn på overdosering med cisatracurium.

*Behandling*

 Det er væsentligt at fortsætte pulmonal ventilation og opretholde arteriel ilttension indtil tilstrækkelig spontan respiration vender tilbage. Fuldstændig sedering er nødvendig, eftersom bevidstheden ikke svækkes af cisatracurium. Recovery kan accelereres ved administration af cholinesterasehæmmere, når tegn på spontan recovery er til stede.

* 1. **Udlevering**

 B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
2. **Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: M 03 AC 11.

 Muskelrelaxantia, perifert virkende midler, andre kvaternære ammoniumforbindelser.

* 1. **Farmakodynamiske egenskaber**

 Cisatracurium er et ikke-depolariserende muskelafslappende middel med middellang virkningsvarighed (benzylisochinolin).

 Kliniske undersøgelser viser, at cisatracurium ikke er forbundet med dosisafhængig histaminfrigørelse selv ved doser på op til og med 8 x ED95.

 **Virkningsmekanisme**

 Cisatracurium bindes til de cholinerge receptorer på den motoriske endeplade og ophæver virkningen af acetylcholin. Dette resulterer i en kompetitiv blokering af den neuromuskulære transmission. Denne virkning reverteres hurtigt af cholinesterasehæmmere som f.eks. neostigmin eller edrophonium.

 ED95 (nødvendig dosis for at fremkalde 95% depression af twitch-responset fra adduktor-pollicis-musklen ved stimulering af ulnarnerven) for cisatracurium er beregnet til at være 0,05 mg/kg legemsvægt under opioid-anæstesi (thiopental/fentanyl/midazolam).

 ED95 for cisatracurium hos børn under halothananæstesi er 0,04 mg/kg.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Biotransformation/Elimination

 Cisatracurium nedbrydes i kroppen ved fysiologisk pH og temperatur ved Hofmann-elimination (en kemisk proces) og danner laudanosin og en monokvartær acrylatmetabolit. Det monokvartære acrylat undergår hydrolyse ved uspecifikke plasmaesteraser og danner en monokvartær alkoholmetabolit. Eliminationen af cisatracurium er hovedsageligt organuafhængig, men metabolitterne udskilles primært via lever og nyrer. Disse metabolitter udviser ikke neuromuskulært blokerende aktivitet.

*Farmakokinetik hos voksne patienter*

 Non-kompartment farmakokinetik af cisatracurium er uafhængig af dosis i det undersøgte område (0,1 til 0,2 mg/kg, dvs. 2 til 4xED95).

 Populationsfarmakokinetiske modeller bekræfter og udvider disse fund til op til 0,4 mg/kg (8xED95). Pharmakokinetiske parametre efter doser på 0,1 og 0,2 mg/kg cisatracurium administreret til raske voksne kirurgiske patienter er opsummeret i nedenstående tabel.

|  |  |
| --- | --- |
| **Parameter** | **Interval af middelværdier** |
| Clearance | 4,7 til 5,7 ml/min/kg |
| Fordelingsvolumen ved steady state | 121 til 161 ml/kg |
| Eliminationshalveringstid | 22 til 29 min |

*Farmakokinetik hos ældre*

 Der er ingen klinisk betydende forskelle i farmakokinetikken af cisatracurium hos ældre og unge voksne patienter. Recoveryprofilen er ligeledes uændret.

*Farmakokinetik ved nedsat nyre- og leverfunktion*

 Der er ingen klinisk betydende forskelle i farmakokinetikken af cisatracurium hos patienter med svær nyresvigt eller svær leversygdom og hos raske voksne patienter. Recoveryprofilen er ligeledes uændret.

*Farmakokinetik under infusion*

 Farmakokinetikken af cisatracurium efter infusion af cisatracurium er sammenlignelig med den, der ses efter bolusinjektion. Recoveryprofilen efter infusion af cisatracurium er uafhængig af varigheden af infusionen og er sammenlignelig med den, der ses efter en enkel bolusinjektion.

*Farmakokinetik hos patienter i intensiv behandling*

 Farmakokinetikken af cisatracurium hos patienter i intensiv behandling, der modtager langvarig infusion, er sammenlignelig med den, der ses hos raske voksne kirurgiske patienter, der får infusioner eller bolusinjektioner. Recoveryprofilen efter infusioner af cisatracurium hos patienter i intensiv behandling er uafhængig af infusionsvarigheden.

 Koncentrationen af metabolitter er højere hos patienter på intensivafdelinger med unormal nyre- og/eller leverfunktion (se pkt. 4.4). Disse metabolitter medvirker ikke til den neuromuskulære blokade.

* 1. **Prækliniske sikkerhedsdata**

 Cisatracurium var ikke mutagent i en *in vitro* mikrobiel mutagenicitets test ved koncentrationer på op til 5000 µg/plade.

 I en *in-vivo* cytogenetisk undersøgelse på rotter sås ingen signifikante kromosomabnormiteter ved subkutane doser på op til 4 mg/kg.

 Cisatracurium var mutagent i en *in-vitro* muselymfomcelle mutagenicitets­undersøgel­se ved koncentrationer på 40 µg/ml og derover.

 Et enkelt positivt mutagent respons for et aktivt stof, som bruges sjældent og/eller kortvarigt har tvivlsom klinisk relevans.

 Carcinogenicitetsundersøgelser er ikke udført.

 Der er ikke udført fertilitetsstudier. Reproduktionsstudier i rotter har ikke tilkendegivet, at cisatracurium har indvirkning på udvikling af afkommet.

 Resultaterne fra en intraateriel lokal toleranceundersøgelse på kaniner viste, at cisatracurium tolereres godt, og der sås ingen lægemiddelrelaterede forandringer.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

 Benzensulfonsyre 1% (til pH-justering)

 Vand til injektionsvæsker

* 1. **Uforligeligheder**

 Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

 Eftersom cisatracurium kun er stabilt i sure opløsninger, må det ikke blandes i samme sprøjte eller administreres samtidig igennem samme kanyle som basiske opløsninger, f.eks. natriumthiopental. Det er ikke forligeligt med ketorolac-, trometamol- eller propofol-injektionsvæske.

* 1. **Opbevaringstid**

 *Uåbnet ampul:* 2 år

 *Holdbarhed efter første åbning:*

 Dette produkt skal bruges straks efter åbning af ampullen.

*Holdbarhed efter fortynding*

 Kemisk og fysisk stabilitet er dokumenteret i 24 timer ved 25°C.

 Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringsbetingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 til 8°C.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).

 Må ikke fryses.

 Opbevar ampullerne i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding og første åbning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

* 1. **Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 2,5 ml, 5 ml og 10 ml i farveløse, type 1 glasampuller.

Pakningsstørrelser:

1 ampul x 2,5 ml

5 ampuller x 2,5 ml

10 ampuller x 2,5 ml

50 ampuller x 2,5 ml

1 ampul x 5 ml

5 ampuller x 5 ml

10 ampuller x 5 ml

50 ampuller x 5 ml

1 ampul x 10 ml

5 ampuller x 10 ml

10 ampuller x 10 ml

50 ampuller x 10 ml

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

Fortyndet til koncentrationer mellem 0,1 og 2 mg cisatracurium/ml er Cisatracurium ”Fresenius Kabi” fysisk og kemisk stabil i 24 timer ved 25°C i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%), i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) + glucose 50 mg/ml (5%) og i glucose 50 mg/ml (5%)

 Cisatracurium har vist sig at være forligelig med følgende almindeligt anvendte perioperative lægemidler, blandet under forhold, der simulerer administration i intravenøs infusion via Y-samlestykke: alfentanilhydrochlorid, droperidol, fentanylcitrat, midazolamhydroch­lorid og sufentanilcitrat. Når andre lægemidler administreres gennem samme nål eller kanyle som cisatracurium anbefales det, at der efter hvert lægemiddel skylles igennem med tilstrækkelig mængde af en egnet infusionsvæske f.eks. natriumchlorid (0,9 % w/v) intravenøs infusion.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Fresenius Kabi AB

751 74 Uppsala

Sverige

Repræsentant

Fresenius Kabi

filial af Fresenius Kabi AB, Sverige

Islands Brygge 57

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 46728

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 14. juli 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 14. juni 2016