

 8. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Cisatracurium "Kalceks", injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32505

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cisatracurium "Kalceks"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml opløsning indeholder 2 mg cisatracurium (som cisatracuriumbesilat).

Hver ampul med 2,5 ml indeholder 5 mg cisatracurium.

Hver ampul med 5 ml indeholder 10 mg cisatracurium.

Hver ampul med 10 ml indeholder 20 mg cisatracurium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs eller gullig opløsning, fri for synlige partikler.

Opløsningens pH-værdi er 3,0‑3,8

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

**4.2 Dosering og administration**

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

Det skal bemærkes, at Cisatracurium "Kalceks" ikke bør blandes i samme sprøjte eller administreres samtidig igennem den samme kanyle som propofol injektionsvæske eller med basiske opløsninger som f.eks. natriumthiopental (se pkt. 6.2).

Cisatracurium "Kalceks" indeholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler og er kun beregnet til engangsbrug.

Monitoreringsråd

Som med andre neuromuskulært blokerende midler anbefales det at monitorere den neuromuskulære funktion under anvendelse af cisatracurium for at imødekomme individuelle doseringsbehov.

Dosering

* **Intravenøs bolusinjektion**

***Dosering til voksne***

Trakeal intubation

Den anbefalede intubationsdosis af cisatracurium til voksne er 0,15 mg/kg (legemsvægt). Denne dosis medfører gode betingelser for trakeal intubation 120 sekunder efter administration af cisatracurium, 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 blev administreret i doser på 0,1 til 0,4 mg/kg (legemsvægt) til raske voksne patienter under opioid- (thiopental/fentanyl/midazolam) eller propofol-anæstesi.

**Tabel 1. Gennemsnitlige farmakodynamiske data efter en række cisatracurium-doser**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Initialdosismg/kg(legemsvægt) | Underliggende anæstesi | Varighed til 90 %T1\*-suppression(minutter) | Anslagstid, maksimalT1\*-suppression(minutter) | Varighed til 25 %spontanT1\*-recovery(minutter) |
| 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 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 progressiv forlængelse af virkningen.

Spontan recovery

Når den neuromuskulære blokade spontant begynder at ophøre, er varigheden uafhængig af den administrerede dosis af cisatracurium. 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 administration af cisatracurium 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***

Trakeal 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. Denne dosis medfører gode betingelser for trakeal intubation 120 sekunder efter injektion med cisatracurium. Farmakodynamiske data for denne dosis er angivet i nedenstående tabeller (Tabel 2, Tabel 3 og Tabel 4).

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 recovery-profil end observeret hos voksne under samme anæstesiforhold. Der er set små forskelle i den farmakodynamiske profil mellem aldersgrupperne 1 til 11 måneder og 1 til 12 år. Se Tabel 2 og Tabel 3.

**Tabel 2. Pædiatriske patienter fra 1 til 11 måneder**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Cisatracurium-dosismg/kg(legemsvægt) | Underliggende anæstesi | Varighed til 90 %suppression(minutter) | Anslagstid, maksimalsuppression(minutter) | Varighed til 25 %spontanT1-recovery(minutter) |
| 0,15 | Halothan | 1,4 | 2,0 | 52 |
| 0,15 | Opioid | 1,4 | 1,9 | 47 |

**Tabel 3. Pædiatriske patienter fra 1 til 12 år**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Cisatracurium-dosismg/kg(legemsvægt) | Underliggende anæstesi | Varighed til 90 %suppression(minutter) | Anslagstid, maksimalsuppression(minutter) | Varighed til 25 %spontanT1-recovery(minutter) |
| 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 Tabel 4.

**Tabel 4. Pædiatriske patienter fra 2 til 12 år**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Cisatracurium-dosismg/kg(legemsvægt) | Underliggende anæstesi | Varighed til 90 %suppression(minutter) | Anslagstid, maksimalsuppression(minutter) | Varighed til 25 %spontanT1-recovery(minutter) |
| 0,08 | Halothan | 1,7 | 2,5 | 31 |
| 0,1 | Opioid | 1,7 | 2,8 | 28 |

Administration af cisatracurium efter brug af suxamethonium er ikke undersøgt hos pædiatriske patienter (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 (pædiatriske patienter fra 2 til 12 år)

Neuromuskulær 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 vedligeholdelsesdoser fremkalder ikke en progressiv forlængelse af virkningen.

Der er ikke tilstrækkelige data til at give dosisanbefalinger for vedligeholdelsesdoser til pædiatriske patienter under 2 år. Meget begrænsede data fra kliniske forsøg med 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 begynder at ophøre, er hastigheden 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 fuldstændig klinisk recovery (T4:T1-ratio ≥0,7) er henholdsvis ca. 2 og 5 minutter efter administration af det 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 "Kalceks".

Der er anbefalet en initial infusionshastighed på 3 mikrogram/kg (legemsvægt)/min (0,18 mg/kg/t) 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 mikrogram/kg (legemsvægt)/min (0,06 til 0,12 mg/kg/t) 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 retningslinjer for administration af ufortyndet Cisatracurium "Kalceks" 2 mg/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning.

**Tabel 5. Infusionshastighed af Cisatracurium "Kalceks" 2 mg/ml**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Patientenslegemsvægt (kg) | Dosis (mikrog/kg/min) | Infusionshastighed |
| 1,0 | 1,5 | 2,0 | 3,0 |
| 20 | 0,6 | 0,9 | 1,2 | 1,8 | ml/t |
| 70 | 2,1 | 3,2 | 4,2 | 6,3 | ml/t |
| 100 | 3,0 | 4,5 | 6,0 | 9,0 | ml/t |

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

Efter seponering af infusion med cisatracurium 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.

* **Dosering til patienter på intensivafdelinger**

Cisatracurium kan gives som bolusdosis og/eller infusion til voksne patienter på intensivafdelinger.

En initial infusionshastighed af cisatracurium på 3 mikrogram/kg (legemsvægt)/min (0,18 mg/kg/t) 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 forsøg var den gennemsnitlige infusionshastighed 3 mikrogram/kg/min [interval 0,5 til 10,2 mikrogram/kg (legemsvægt)/min (0,03 til 0,6 mg/kg/t)].

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 patientgrupper**

***Dosering til ældre patienter***

Dosisjustering er ikke påkrævet til ældre patienter. Hos disse patienter har cisatracurium den samme farmakodynamiske profil, 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 til 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 til 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 (til og med 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.

***Dosering hos nyfødte (under 1 måned)***

Brug af cisatracurium til nyfødte frarådes, da det ikke er undersøgt i denne patientpopulation.

Administration

Til intravenøs brug.

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

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for cisatracurium, atracurium eller benzensulfonsyre eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Produktspecifikt:*

Cisatracurium lammer respirationsmuskulaturen såvel som den øvrige skeletmuskulatur, men har ingen kendt effekt på bevidsthed eller smertetærskel. må kun administreres af eller under vejledning af anæstesiologer eller andre klinikere, som er bekendt med anvendelsen og virkningen af neuromuskulært blokerende midler. Udstyr til trakealintubation, og vedligeholdelse af pulmonal ventilation og tilstrækkelig arteriel ilttension skal være tilgængelig.

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. Cisatracurium har derfor 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 højst 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 en 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). Ligesom andre neuromuskulært blokerende midler kan 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, hvis injektion med cisatracurium administreres til denne patientgruppe.

Cisatracurium "Kalceks" 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 behandling med atracurium.

Der har været sjældne rapporter om kramper hos patienter på intensivafdelinger, som havde modtaget behandling med atracurium sammen med andre lægemidler. 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.

**4.5 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 quinidin);
* 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, quinidin), 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 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.

**4.6 fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af cisatracurium til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår graviditetspåvirkninger, embryonisk/føtal udvikling, fødsel og postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Cisatracurium "Kalceks" bør ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om cisatracurium eller dets metabolitter udskilles i human mælk.

En risiko for det ammede spædbarn kan ikke udelukkes. Som følge af den korte halveringstid forventes der imidlertid ingen indvirkning på det ammede spædbarn, hvis moderen genoptager amning, når lægemidlets virkning er aftaget. Som en forsigtighedsregel bør amning ophøre under behandlingen, og amning bør ikke genoptages, før der er gået fem eliminationshalveringstider, dvs. cirka 3 timer efter den sidste dosis eller afslutningen af infusion af cisatracurium.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsforsøg.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Denne forholdsregel er ikke relevant for brugen af Cisatracurium "Kalceks". Cisatracurium vil altid blive anvendt sammen med universel anæstesi og de sædvanlige forholdsregler vedrørende udførelse af opgaver efter universel anæstesi gælder derfor.

**4.8 Bivirkninger**

Følgende konvention er anvendt til klassificering af hyppighed: 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).

*Immunsystemet*

Meget sjælden: Anafylaktisk reaktion, anafylaktisk shock

Ved indgift af neuromuskulære blokkere er der set anafylaktiske reaktioner af varierende sværhedsgrad, herunder anafylaktisk shock. 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 nogle indberetninger 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 indberettet 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. Sundhedspersoner 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)

**4.9 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.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Muskelrelaksantia, perifert virkende midler, andre kvaternære ammoniumforbindelser. ATC-kode: M 03 AC 11.

Cisatracurium er et ikke-depolariserende muskelafslappende middel med middellang virkningsvarighed (benzylisoquinolin) til intravenøs administration.

Virkningsmekanisme

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

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.

**5.2 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 4 x ED95).

Populationsfarmakokinetiske modeller bekræfter og udvider disse fund til op til 0,4 mg/kg (8 x ED95). Farmakokinetiske 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. Recovery-profilen 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. Recovery-profilen er ligeledes uændret.

Farmakokinetik under infusion

Farmakokinetikken af cisatracurium efter infusion af cisatracurium er sammenlignelig med den, der ses efter bolusinjektion. Recovery-profilen 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. Recovery-profilen 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.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Akut toksicitet

Vedrørende symptomer ved toksicitet se pkt. 4.9.

Subakut toksicitet

Forsøg med gentagen administration i tre uger til hunde og aber viste ikke tegn på stofspecifik toksicitet.

Mutagenicitet

Cisatracurium var ikke mutagent i en *in-vitro* mikrobe ved koncentrationer på op til 5000 mikrogram/plade.

I et *in-vivo* cytogenetisk forsøg med rotter sås ingen signifikante kromosom-abnormiteter ved subkutane doser på op til 4 mg/kg. Cisatracurium var mutagent i et *in-vitro* muselymfomcelle mutagenicitetsforsøg ved koncentrationer på 40 mikrogram/ml og derover. Et enkelt positivt mutagent respons for et aktivt stof, som bruges sjældent og/eller kortvarigt har tvivlsom klinisk relevans.

Karcinogenicitet

Der er ikke udført karcinogenicitetsforsøg.

Reproduktionstoksikologi

Der er ikke udført fertilitetsforsøg. Reproduktionsforsøg med rotter har ikke tilkendegivet, at cisatracurium har indvirkning på udvikling af afkommet.

Lokal tolerance

Resultaterne fra et intraarterielt forsøg med kaniner viste, at cisatracurium injektionsvæske tolereres godt, og der sås ingen lægemiddelrelaterede forandringer.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Benzensulfonsyre (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke anvendes samtidig med andre lægemidler, med undtagelse af de lægemidler, der er nævnt i 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 foreneligt med ketorolac-, trometamol- eller propofol-injektionsvæske.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnede ampuller: 18 måneder

Holdbarhed efter fortynding:

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved 2‑8 °C og 25 °C (se pkt. 6.6).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme, medmindre åbning/fortynding udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C‑8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Se pkt. 6.3 for oplysninger om opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

2,5 ml, 5 ml eller 10 ml opløsning fyldt i farveløse glasampuller af type I med 'one point cut'.

Ampuller er markeret med en specifikt farveringekode for hvert volumen.

Der er fem ampuller placeret i en PVC-foring. Foringen er pakket i en karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug.

Lægemidlet skal anvendes umiddelbart efter åbning af ampullen.

Opløsningen skal inspiceres visuelt før brug. Dette lægemiddel må ikke anvendes, hvis der er synlige tegn på nedbrydning (fx. partikler).

Fortyndet Cisatracurium "Kalceks" er fysisk og kemisk stabilt i mindst 24 timer ved 2‑8 °C og 25 °C i koncentration på 0,1 mg/ml i følgende infusionsvæsker, når de er i kontakt med polypropylen- eller polycarbonatsprøjter, polyethylen- eller PVC-slanger og polypropylen- eller PVC-infusionsposer:

* natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning;
* glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning;
* natriumchlorid 1,8 mg/ml (0,18 %) og glucose 40 mg/ml (4 %) injektionsvæske, opløsning;
* natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) og glucose 25 mg/ml (2,5 %) injektionsvæske, opløsning.

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 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

Når en lille vene vælges som injektionssted skal der, ligesom når andre lægemidler administreres intravenøst, skylles efter med en egnet intravenøs væske, f.eks. natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

Instruktion til ampulåbning:

1. Vend ampullen, så den farvede prik vender opad. Hvis der er opløsning i den øverste del af ampullen, så bank let med fingeren for at få al opløsning ned i bunden af ampullen.
2. Brug begge hænder til at åbne ampullen. Mens du holder den nederste del af ampullen i den ene hånd, skal du bruge den anden hånd til at knække den øverste del af ampullen i retning væk fra det farvede punkt (se nedenstående billeder).



Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E

LV‑1057, Rīga

Letland

**Repræsentant**

Grindeks Kalceks Danmark ApS

Klosterstræde 9

1157 København

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

66139

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. juli 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

8. oktober 2024