

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cisatracurium Kalceks 2 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 2 mg cisatracurium (som cisatracuriumbesilat).

Hver 2,5 ml ampulle inneholder 5 mg cisatracurium.

Hver 5 ml ampulle inneholder 10 mg cisatracurium.

Hver 10 ml ampulle inneholder 20 mg cisatracurium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs eller gulaktig oppløsning, uten synlige partikler.

Oppløsningens pH 3,0–3,8

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cisatracurium Kalceks er indisert for bruk under kirurgiske prosedyrer hos voksne og barn fra 1 måneds alder. Det er også indisert for bruk hos voksne som trenger intensivpleie. Cisatracurium Kalceks kan brukes som et tillegg til generell anestesi eller sedering i intensivavdeling for å slippe av skjelettmuskulatur, og for å forenkle trakeal intubering og mekanisk ventilasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Cisatracurium skal bare administreres av eller under tilsyn av anestesileger eller andre klinikere som er kjent med bruk av og virkningen til nevromuskulære blokkere. Utstyr for trakeal intubering og vedlikehold av lungeventilasjon og tilstrekkelig arteriell oksygenering må være tilgjengelig.

Vær oppmerksom på at Cisatracurium Kalceks ikke skal blandes i samme sprøyte som eller administreres samtidig gjennom samme nål som propofol injiserbar emulsjon eller med alkaliske oppløsninger som natriumtiopenton (se pkt. 6.2).

Cisatracurium Kalceks inneholder ikke antimikrobielle konserveringsmidler og er ment for bruk på én enkelt pasient.

Råd om overvåking

Som med andre nevromuskulære blokkere anbefales det å overvåke den nevromuskulære funksjonen under bruk av cisatracurium for å tilpasse doseringskravene til den enkelte pasienten.

Dosering

- **Bruk ved intravenøs bolusinjeksjon**

Dosering hos voksne

Trakeal intubering

Den anbefalte intuberingsdosen med cisatrakurium hos voksne er 0,15 mg/kg (kroppsvekt). Denne dosen ga gode til svært gode forhold for trakeal intubering 120 sekunder etter administrering av cisatrakurium, etter indusering av anestesi med propofol.

Høyere doser vil gi kortere tid til nevromuskulær blokade starter.

Den følgende tabellen oppsummerer gjennomsnittlige farmakodynamiske data når cisatrakurium ble administrert i doser på 0,1 til 0,4 mg/kg (kroppsvekt) til friske, voksne pasienter under anestesi med opioider (toipenton/fentanyl/midazolam) eller propofol.

Tabell 1 Gjennomsnittlige farmakodynamiske data etter et utvalg cisatrakuriumdoser

Innledende dose mg/kg (kroppsvekt)	Anestetisk bakgrunn	Tid til 90 % T1*-suppresjon (minutter)	Tid til maksimal T1*-suppresjon (minutter)	Tid til 25 % spontan T1*-tilfriskning (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 Enkeltrykning-respons samt den første komponenten i «train-of-four»-responsen på adductor pollicis-muskelen etter supramaksimal elektrisk stimulering av ulnanerven.

Anestesi med enfluran eller isofluran kan forlenge den klinisk effektive varigheten av en innledende dose med cisatrakurium med så mye som 15 %.

Vedlikehold

Nevromuskulær blokade kan forlenges med vedlikeholdsdoser av cisatrakurium. En dose på 0,03 mg/kg (kroppsvekt) gir omtrent 20 minutters ytterligere klinisk effektiv nevromuskulær blokade under anestesi med opioider eller propofol.

Etterfølgende vedlikeholdsdoser fører ikke til progressiv forlenging av effekten.

Spontan tilfriskning

Når spontan tilfriskning fra nevromuskulær blokade pågår, er hastigheten uavhengig av den administrerte cisatrakuriumdosen. Under anestesi med opioider eller propofol er median tid fra 25 til 75 % og fra 5 til 95 % tilfriskning henholdsvis omtrent 13 og 30 minutter.

Reversering

Nevromuskulær blokade etter administrering av cisatrakurium kan enkelt reverseres med standarddoser av antikolinesteraselegemidler. Gjennomsnittlig tid fra 25 til 75 % tilfriskning og til full klinisk tilfriskning (T4:T1-forhold $\geq 0,7$) er henholdsvis omtrent 4 og 9 minutter etter administrering av reverseringslegemidlet ved gjennomsnittlig 10 % T1-tilfriskning.

Dosering hos pediatriske pasienter

Trakeal intubering (pediatriske pasienter fra 1 måned til 12 år)

Hos voksne administreres den anbefalte intuberingsdosen med cisatrakurium 0,15 mg/kg (kroppsvekt) raskt i løpet av 5 til 10 sekunder. Denne dosen ga gode til svært gode forhold for trakeal intubering 120 sekunder etter administrering av cisatrakurium. Farmakodynamiske data for denne dosen er presentert i tabellene nedenfor (Tabell 2, Tabell 3 og Tabell 4).

Cisatrakurium har ikke blitt studert for intubering hos pediatriske pasienter i ASA-klasse III–IV. Det er begrensede data på bruk av cisatrakurium hos pediatriske pasienter under 2 år som gjennomgår forlenget eller omfattende kirurgi.

Hos pediatriske pasienter i alderen 1 måned til 12 år har cisatrakurium en kortere klinisk effektiv varighet og raskere spontan tilfriskningsprofil enn det som er observert hos voksne under lignende anestesiforhold. Det ble observert små forskjeller i den farmakodynamiske profilen mellom aldersområdene 1 til 11 måneder og 1 til 12 år. Dette er oppsummert i Tabell 2 og Tabell 3.

Tabell 2 Pediatriske pasienter fra 1 til 11 måneder

Cisatrakurium-dose mg/kg (kroppsvekt)	Anestetisk bakgrunn	Tid til 90 % suppresjon (minutter)	Tid til maksimal suppresjon (minutter)	Tid til 25 % spontan T1-tilfriskning (minutter)
0,15	Halotan	1,4	2,0	52
0,15	Opioid	1,4	1,9	47

Tabell 3 Pediatriske pasienter fra 1 til 12 år

Cisatrakurium-dose mg/kg (kroppsvekt)	Anestetisk bakgrunn	Tid til 90 % suppresjon (minutter)	Tid til maksimal suppresjon (minutter)	Tid til 25 % spontan T1-tilfriskning (minutter)
0,15	Halotan	2,3	3,0	43
0,15	Opioid	2,6	3,6	38

Når cisatrakurium ikke kreves for intubering: En dose på under 0,15 mg/kg kan brukes. Farmakodynamiske data for doser på 0,08 og 0,1 mg/kg for pediatriske pasienter i alderen 2 til 12 år er presentert i Tabell 4.

Tabell 4 Pediatriske pasienter fra 2 til 12 år

Cisatrakurium-dose mg/kg (kroppsvekt)	Anestetisk bakgrunn	Tid til 90 % suppresjon (minutter)	Tid til maksimal suppresjon (minutter)	Tid til 25 % spontan T1-tilfriskning (minutter)
0,08	Halotan	1,7	2,5	31
0,1	Opioid	1,7	2,8	28

Administrering av cisatrakurium etter suksametonium har ikke blitt studert hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.5).

Halotan kan forventes å forlenge den klinisk effektive varigheten av en innledende dose med cisatrakurium med opptil 20 %. Ingen informasjon er tilgjengelig om bruk av cisatrakurium hos barn under anestesi med andre halogenerte fluorkarbon-anestetika, men disse midlene kan også forventes å forlenge den klinisk effektive varigheten av en dose med cisatrakurium.

Vedlikehold (pediatriske pasienter fra 2 til 12 år)

Nevromuskulær blokad kan forlenges med vedlikeholdsdoser av cisatrakurium. Hos pediatriske pasienter fra 2 til 12 år, en dose på 0,02 mg/kg (kroppsvekt) gir omtrent 9 minutter ytterligere klinisk effektiv nevro-muskulær blokad under anestesi med opioider eller halotan. Etterfølgende vedlikeholdsdoser fører ikke til progressiv forlenging av effekten.

Det er utilstrekkelige data til å gi en spesifikk anbefaling om vedlikeholdsdoser hos pediatriske pasienter under 2 år. Svært begrensede data fra kliniske studier med pediatriske pasienter under 2 år antyder imidlertid at en vedlikeholdsdose på 0,03 mg/kg kan forlenge klinisk effektiv nevro-muskulær blokade i en periode på opptil 25 minutter under anestesi med opioider.

Spontan tilfriskning

Når tilfriskning fra nevromuskulær blokade er underveis, er hastigheten uavhengig av den administrerte cisatrakuriumdosen. Under anestesi med opioider eller halotan er median tid fra 25 til 75 % og fra 5 til 95 % tilfriskning henholdsvis omtrent 11 og 28 minutter.

Reversering

Nevromuskulær blokade etter administrering av cisatrakurium kan enkelt reverseres med standarddoser av antikolinesteraselegemidler. Gjennomsnittlig tid fra 25 til 75 % tilfriskning og til full klinisk tilfriskning (T4:T1-forhold $\geq 0,7$) er henholdsvis omtrent 2 og 5 minutter etter administrering av reverseringslegemidlet ved gjennomsnittlig 13 % T1-tilfriskning.

- **Bruk av intravenøs infusjon**

Dosering hos voksne og barn i alderen 2 til 12 år

Vedlikehold av nevromuskulær blokade kan oppnås ved infundering av Cisatracurium Kalceks. En innledende infusjonshastighet på 3 mikrogram/kg (kroppsvekt)/min (0,18 mg/kg/t) anbefales for å gjenopprette 89 til 99 % T1-suppresjon etter bevis på spontan tilfriskning. Etter en innledende periode med stabilisering av nevromuskulær blokade bør en hastighet på 1 til 2 mikrogram/kg (kroppsvekt)/min (0,06 til 0,12 mg/kg/t) være tilstrekkelig til å opprettholde blokade i dette området hos de fleste pasienter.

Det kan være nødvendig å redusere infusjonshastigheten med opptil 40 % når cisatrakurium administreres under anestesi med isofluran eller enfluran (se pkt. 4.5).

Infusjonshastigheten vil avhenge av konsentrasjonen av cisatrakurium i infusjonsoppløsningen, ønsket grad av nevromuskulær blokade samt pasientens vekt. Tabellen nedenfor gir retningslinjer for tilførsel av ufortynnet Cisatracurium Kalceks 2 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Tabell 5 Cisatracurium Kalceks 2 mg/ml infusjonshastighet

Pasientens kroppsvekt (kg)	Dose (µg/kg/min)				Infusjons- hastighet
	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

En kontinuerlig infusjon med jevn hastighet er ikke forbundet med en progressiv økning eller reduksjon i nevromuskulær blokk.

Etter seponering av infusjonen skjer spontan tilfriskning fra nevromuskulær blokade i en sammenlignbar hastighet som etter administrering av en enkeltbolus.

- **Dosering hos pasienter på intensivavdeling**

Cisatrakurium kan administreres i bolusdose og/eller infusjon hos voksne pasienter i intensivavdeling.

En innledende infusjonshastighet for cisatrakurium på 3 mikrogram/kg (kroppsvekt)/min (0,18 mg/kg/t) anbefales for voksne intensivpasienter. Dosekravene kan variere sterkt mellom pasienter, og disse kan øke eller reduseres over tid. I kliniske studier var den gjennomsnittlige infusjonshastigheten 3 mikrogram/kg/min [område 0,5 til 10,2 mikrogram/kg (kroppsvekt)/min (0,03 til 0,6 mg/kg/t)].

Median tid til full spontan tilfriskning etter langvarig (opptil 6 dager) infusjon av cisatrakurium hos intensivpasienter var ca. 50 minutter.

Tilfriskningsprofilen etter infusjon av cisatrakurium hos intensivpasienter er uavhengig av infusjonens varighet.

Spesielle pasientgrupper

Dosering hos eldre pasienter

Ingen doseendringer kreves hos eldre pasienter. Hos disse pasientene har cisatrakurium en lignende farmakodynamisk profil som hos unge voksne pasienter. Men som med andre nevromuskulære blokkere kan effekten inntreffe noe langsommere.

Dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ingen doseendringer kreves hos pasienter med nyresvikt. Hos disse pasientene har cisatrakurium en lignende farmakodynamisk profil som hos pasienter med normal nyrefunksjon, men effekten kan inntreffe noe langsommere.

Dosering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen doseendringer kreves hos pasienter med leversykdom i siste stadium. Hos disse pasientene har cisatrakurium en lignende farmakodynamisk profil som hos pasienter med normal leverfunksjon, men effekten kan inntreffe noe langsommere.

Dosering hos pasienter med kardiovaskulær sykdom

Når cisatrakurium administreres med rask bolusinjeksjon (i løpet av 5 til 10 sekunder) til voksne pasienter med alvorlig kardiovaskulær sykdom (New York Heart Association Class I-III) som gjennomgår kirurgi for koronararteriebypass-graft (CABG), har ikke cisatrakurium vært forbundet med klinisk signifikante kardiovaskulære effekter ved noen studert dose (opptil og inkludert 0,4 mg/kg (8 x ED₉₅)). Det er imidlertid begrensede data for doser over 0,3 mg/kg hos pasienter i denne populasjonen.

Cisatrakurium har ikke blitt studert hos barn som gjennomgår hjertekirurgi.

Dosering hos nyfødte (yngre enn 1 måned)

Bruk av cisatrakurium hos nyfødte anbefales ikke, da det ikke er studert hos pasienter i denne populasjonen.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

For instruksjoner vedrørende fortynning av legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor cisatrakurium, atrakurium eller benzensulfosyre eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Legemiddelspesifikke temaer

Cisatrakurium lammer åndedrettsmuskulene samt andre skjelettmuskler, men har ingen kjent effekt på bevissthet eller smerteterskel. Cisatrakurium skal bare administreres av eller under tilsyn av anestesileger eller andre klinikere som er kjent med bruk av og virkningen til nevromuskulære blokkere. Utstyr for trakeal intubering og vedlikehold av lungeventilasjon og tilstrekkelig arteriell oksygenering må være tilgjengelig.

Det skal utvises forsiktighet når cisatrakurium administreres til pasienter som har vist overfølsomhet overfor andre nevromuskulære blokkere, ettersom en høy grad av kryssfølsomhet (høyere enn 50 %) mellom nevromuskulære blokkere har vært rapportert (se pkt. 4.3).

Cisatrakurium har ikke signifikante vagolytiske eller ganglion-blokkerende egenskaper. Derfor har ikke cisatrakurium noen klinisk signifikant effekt på hjerterefrekvens, og vil ikke motvirke bradykardi som fremkalles av anestetika eller ved vagal stimulering under kirurgi.

Pasienter med myasthenia gravis og andre former for nevromuskulær sykdom har vist svært økt følsomhet overfor ikke-depolariserende blokkende legemidler. En innledende dose på høyst 0,02 mg/kg anbefales til disse pasientene.

Alvorlige syre-base- og/eller serumelektrolytt-unormalheter kan øke eller redusere pasienters følsomhet overfor nevromuskulære blokkerende legemidler.

Det finnes ingen informasjon om bruk av cisatrakurium hos nyfødte yngre enn én måned, da det ikke er studert i denne pasientpopulasjonen.

Cisatrakurium har ikke vært studert hos pasienter med malign hypertermi i anamnesen. Studier av griser som er følsomme for malign hypertermi, indikerte at cisatrakurium ikke utløser dette syndromet.

Det er ikke utført studier av cisatrakurium hos pasienter som gjennomgår kirurgi med indusert hypotermi (25 til 28 °C). Som med andre nevromuskulære blokkere kan infusjonshastigheten som kreves for å opprettholde tilstrekkelig kirurgisk avslapping under disse forholdene, forventes å reduseres betydelig.

Cisatrakurium har ikke vært studert hos pasienter med brannskader. Som med andre ikke-depolariserende nevromuskulære blokkere må imidlertid muligheten for økte doseringskrav og kortere virkningstid vurderes hvis injeksjon med cisatrakurium administreres til disse pasientene.

Cisatrakurium Kalceks er en hypotonisk oppløsning, og må ikke brukes i infusjonsslangen til en blodtransfusjon.

Pasienter på intensivavdeling

Når laudasonin, en metabolitt av cisatrakurium og atrakurium, administreres i høye doser til laboratoriedyr, har det vært forbundet med forbigående hypotensjon og hos noen arter cerebrale eksitatoriske effekter. Hos de mest følsomme dyreartene oppsto disse effektene ved laudasoninkonsentrasjoner i plasma lik de som har vært observert hos enkelte intensivpasienter etter forlenget infusjon med atrakurium.

Laudasoninkonsentrasjonene i plasma er omtrent en tredjedel av konsentrasjonene etter infusjon av atrakurium, i tråd med kravene til redusert infusjonshastighet for cisatrakurium.

Det har vært sjeldne rapporter om anfall hos intensivpasienter som har fått atrakurium og andre legemidler. Disse pasienten hadde vanligvis en eller flere medisinske tilstander som disponerer for anfall (f.eks. kranieskade, hypoksisk encefalopati, cerebralt ødem, viral encefalitt, uremi). En kausalitet til laudasonin har ikke blitt fastslått.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Mange legemidler har vist seg å påvirke omfanget og/eller varigheten av ikke-depolariserende nevromuskulære blokkere, inkludert følgende:

Økt effekt:

- av anestetika som enfluran, isofluran, halotan (se pkt. 4.2) og ketamin;
- av andre ikke-depolariserende nevromuskulære blokkere;
- av andre legemidler som antibiotika (inkludert aminoglykosider, polymyksiner, spektinomycin, tetrasykliner, linkomycin og klindamycin);
- antiarytmika (inkludert propranolol, kalsiumkanalblokkere, lidokain, prokainamid og kinidin);
- diuretika (inkludert furosemid og muligens tiazider, mannitol og acetazolamid);
- magnesium og litiumsalter;

- ganglieblokkere (trimetafan, heksameton).

I sjeldne tilfeller kan visse legemidler forverre eller avmaskere latent myasthenia gravis eller faktisk indusere et myastenisk syndrom, hvilket kan føre til økt følsomhet overfor ikke-depolariserende nevromuskulære legemidler. Slike legemidler inkluderer ulike antibiotika, betablokkere (propranolol, olsprenolol), antiarytmika (prokainamid, kinidin), antirevmatiske legemidler (klorokin, D-penicillamin), trimetafan, klorpromazin, steroider, fenytoin og litium.

Administrering av suksameton for å forlenge effekten av ikke-depolariserende nevromuskulære blokkere kan føre til forlenget og kompleks blokk, som kan være vanskelig å reversere med antikolinesteraser.

Redusert effekt:

En redusert effekt ses etter forutgående kronisk administrering av fenytoin eller karbamazepin.

Behandling med antikolinesteraser, ofte brukt i behandling av Alzheimers sykdom (f.eks. donepezil), kan forkorte varigheten eller svekke omfanget av nevromuskulær blokade med cisatrakurium.

Ingen effekt:

Forutgående administrering av suksametonium har ingen effekt på varigheten av nevromuskulær blokade etter bolusdoser med cisatrakurium eller på krav til infusjonshastighet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke tilstrekkelig mengde data på bruk av cisatrakurium hos gravide kvinner. Dyrestudier er utilstrekkelige når det gjelder effekter på graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel og postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

Cisatrakurium Kalceks skal ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ukjent om cisatrakurium eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Risiko for barnet som ammes kan ikke utelukkes. På grunn av den korte halveringstiden, forventes ingen påvirkning av barnet som ammes hvis moren starter amming igjen etter at virkningen av legemidlet har opphørt. Som en forholdsregel bør amming avbrytes under behandling, og det anbefales å unngå amming i fem eliminasjonshalveringstider for cisatrakurium, dvs. i ca. 3 timer etter siste dose eller slutten av infusjonen av cisatrakurium.

Fertilitet

Fertilitetsstudier er ikke utført.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Denne forsiktighetsregelen er ikke relevant for bruk av Cisatrakurium Kalceks. Cisatrakurium vil alltid bli brukt i kombinasjon med et generelt anestetikum, og derfor vil de vanlige forsiktighetsreglene for utførelse av oppgaver etter generell anestesi gjelde.

4.8 Bivirkninger

Følgende konvensjon er brukt for klassifisering av frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: Anafylaktiske reaksjoner, anafylaktisk sjokk

Anafylaktiske reaksjoner av ulik alvorlighetsgrad har vært observert etter administrering av nevro-muskulære blokkere, inkludert anafylaktisk sjokk. Svært sjeldent har anafylaktiske reaksjoner vært rapportert hos pasienter som fikk cisatrakurium sammen med ett eller flere anestetika.

Hjertesykdommer

Vanlige: Bradykardi

Karsykdommer

Vanlige: Hypotensjon

Mindre vanlige: Kutan rødming

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Bronkospasme

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: Utslett

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Svært sjeldne: Myopati, muskelsvakhet

Det har vært noen rapporter om muskelsvakhet og/eller myopati etter forlenget bruk av muskelavslappende legemidler hos alvorlig syke pasienter i intensivavdeling. De fleste pasientene fikk samtidige kortikosteroider. Disse hendelsene har vært rapportert mindre hyppig i forbindelse med cisatrakurium, og et årsaksforhold er ikke fastslått.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Forlenget muskelparalyse og konsekvensene av det forventes å være de viktigste tegnene på overdosering med cisatrakurium.

Behandling

Det er avgjørende å opprettholde lungeventilasjon og arteriell oksygenering til tilstrekkelig spontan respirasjon gjenopprettes. Dette vil kreve full sedering ettersom bevisstheten ikke svekkes av cisatrakurium. Tilfriskningen kan fremskyndes ved administrering av antikolinesteraselegemidler når spontan tilfriskning er konstatert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: muskelrelakserende midler, perifert virkende midler, andre kvartære ammoniumforbindelser, ATC-kode: M03AC11

Cisatrakurium er et ikke-depolariserende skjelettmuskelavslappende legemiddel med benzyliisokinolinium med middels varighet, for intravenøs administrering.

Virkningsmekanisme

Kliniske studier hos mennesker indikerer at cisatrakurium ikke er forbundet med doseavhengig histaminfrigjøring, selv ved doser opptil og inkludert 8 x ED₉₅.

Cisatrakurium bindes til kolinerge reseptorer på den motoriske endeplaten for å antagonisere virkningen av acetylkolin. Dette fører til en kompetitiv blokkering av nevromuskulær overføring. Virkningen kan enkelt reverseres med antikolinesteraselegemidler som neostigmin eller edrofonium.

ED₉₅ (dose som kreves for å produsere 95 % depresjon av twitch-responsen til adductor pollicis-muskelen på stimulering av ulna-nerven) for cisatrakurium estimeres å være 0,05 mg/kg kroppsvekt under anestesi med opioider (tiopenton/fentanyl/midazolam).

ED₉₅ for cisatrakurium hos barn under anestesi med halotan er 0,04 mg/kg.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Biotransformasjon/eliminering

Cisatrakurium gjennomgår nedbryting i kroppen ved fysiologisk pH og temperatur, ved Hofmann-eliminering (en kjemisk prosess) for å danne laudanosin og den monokvaternære akrylatmetabolitten. Det monokvaternære akrylatet gjennomgår hydrolyse ved ikke-spesifikke plasmaesteraser for å danne den monokvaternære alkoholmetabolitten. Eliminering av cisatrakurium er i stor grad organavhengig, men leveren og nyrene er de primære banene for clearance av dets metabolitter. Disse metabolittene har ingen nevromuskulær blokkende aktivitet.

Farmakokinetikk hos voksne pasienter

Ikke-kompartmental farmakokinetikk til cisatrakurium er uavhengig av dose i det studerte området (0,1 til 0,2 mg/kg, dvs. 2 til 4 x ED₉₅).

Populasjonsfarmakokinetisk modellering bekrefter og utvider disse funnene opp til 0,4 mg/kg (8 x ED₉₅). Farmakokinetiske parametere etter doser på 0,1 og 0,2 mg/kg cisatrakurium administrert til friske voksne kirurgipasienter er oppsummert i tabellen nedenfor:

Parameter	Område av gjennomsnittsverdier
Clearance	4,7 til 5,7 ml/min/kg
Distribusjonsvolum ved steady state	121 til 161 ml/kg
Halveringstid	22 til 29 min

Farmakokinetikk hos eldre pasienter

Det er ingen klinisk viktige forskjeller i farmakokinetikken til cisatrakurium hos eldre og unge voksne pasienter. Tilfriskningsprofilen er også uendret.

Farmakokinetikk hos pasienter med nedsatt nyre-/leverfunksjon

Det er ingen klinisk viktige forskjeller i farmakokinetikken til cisatrakurium hos pasienter med nyresvikt i siste stadium eller leversykdom i siste stadium og hos friske voksne pasienter. Tilfriskningsprofilen deres er også uendret.

Farmakokinetikk under infusjoner

Farmakokinetikken til cisatrakurium etter infusjoner med cisatrakurium er lik den etter enkeltbolusinjeksjon. Tilfriskningsprofilen etter infusjon av cisatrakurium er uavhengig av infusjonens varighet og er lik som etter enkeltbolusinjeksjon.

Farmakokinetikk hos pasienter på intensivavdeling

Farmakokinetikken til cisatrakurium hos intensivpasienter som får forlengede infusjoner, er lik som hos friske voksne kirurgipasienter som får infusjoner eller enkeltbolusinjeksjoner. Tilfriskningsprofilen etter infusjon av cisatrakurium hos intensivpasienter er uavhengig av infusjonens varighet.

Konsentrasjonen av metabolitter er høyere hos intensivpasienter med unormal nyre og/eller leverfunksjon (se pkt. 4.4). Disse metabolittene bidrar ikke til nevromuskulær blokk.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet

For symptomer på toksisitet, se pkt. 4.9.

Subakutt toksisitet

Studier med gjentatt administrering i tre uker hos hunder og aper viste ingen sammensatte spesifikke tegn på toksisitet.

Mutagenitet

Cisatrakurium var ikke mutagent i en *in vitro* mikrobiell mutagenitetstestet ved konsentrasjoner på opptil 5000 mikrogram/plate.

I en *in vivo* cytogenetikkstudie hos rotter ble det ikke sett noen signifikante kromosom-unormalheter ved subkutane doser på opptil 4 mg/kg. Cisatrakurium var mutagent i en *in vitro* mutagenitetsanalyse av lymfocytter hos mus, ved konsentrasjoner på 40 mikrogram/ml og høyere. En enkelt positiv mutagen respons for et legemiddel som brukes sjelden og/eller i kort tid, har tvilsom klinisk relevans.

Karsinogenitet

Karsinogenitetsstudier er ikke utført.

Reproduksjonstoksikitet

Fertilitetsstudier er ikke utført. Reproduksjonsstudier hos rotter har ikke vist noen bivirkninger av cisatrakurium på fosterutvikling.

Lokal toleranse

Resultatet av en intraarteriell studie hos kaniner viste at injeksjoner med cisatrakurium tolereres godt, og ingen legemiddelrelaterte endringer ble sett.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Benzensulfosyre (for pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

Ettersom cisatrakurium bare er stabilt i sure oppløsninger, skal det ikke blandes i samme sprøyte eller administreres samtidig gjennom samme kanyler som alkaliske oppløsninger (f.eks. natriumtiopenton).

Det er ikke kompatibelt med ketorolaktrometamol eller propofol injiserbar emulsjon.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet ampulle: 18 måneder

Oppbevaringstid etter fortynning:

Kjemisk og fysisk stabilitet i bruk er vist i 24 timer ved 2–8 °C og 25 °C (se pkt. 6.6).

Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre åpnings-/fortynningsmetoden utelukker risikoen for mikrobisk kontaminasjon, skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider ved bruk og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2°C – 8°C). Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

2,5 ml, 5 ml eller 10 ml oppløsning fylt i fargeløse glassampuller type I med ettpunktskutt (one point cut).

Ampuller er merket med en spesifikk fargekode for hvert volum.

Fem ampuller er plassert i et PVC-fôr. Fôret er plassert i en kartong.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

Legemidlet skal brukes umiddelbart etter at ampullen er åpnet.

Dette legemidlet skal undersøkes visuelt før bruk. Dette legemidlet skal ikke brukes hvis det er synlige tegn på forringelse (f.eks. partikler).

Fortynnet Cisatrakurium Kalceks er fysisk og kjemisk stabilt i minst 24 timer ved 2–8 °C og 25 °C i en konsentrasjon på 0,1 mg/ml i følgende infusjonsvæsker, når det er i kontakt med sprøyter i polypropylen eller polykarbonat, slanger i polyetylen eller PVC, og infusjonsposer i polypropylen eller PVC:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning;
- glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning;
- natriumklorid 1,8 mg/ml (0,18 %) og glukose 40 mg/ml (4 %) injeksjonsvæske, oppløsning;
- natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) og glukose 25 mg/ml (2,5 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

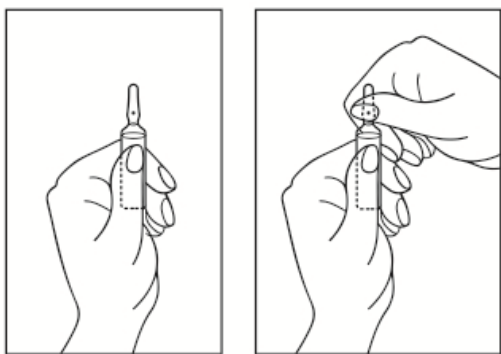
Cisatrakurium er vist å være kompatibel med følgende vanlig brukte perioperative legemidler når det blandes under forhold som simulerer administrering i en løpende intravenøs infusjon via en injeksjonsporst med Y-sted: alfentanil hydroklorid, droperidol, fentanylisitat, midazolamhydroklorid og sufentanilsitat.

Der andre legemidler administreres gjennom samme nål eller kanyler som cisatrakurium, anbefales det at hvert legemiddel skylles gjennom med et tilstrekkelig volum egnet intravenøs væske, f.eks. natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Som med andre legemidler som administreres intravenøst skal cisatrakurium, når en liten vene er valgt som injeksjonssted, skylles gjennom venen med en egnet intravenøs væske, f.eks. natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Instruksjon for åpning av ampullen:

- 1) Snu ampullen med det fargede punktet opp. Hvis det er oppløsning i den øvre delen av ampullen, skal du dunke forsiktig med fingeren slik at all oppløsningen renner til den nedre delen av ampullen.
- 2) Bruk begge hender til å åpne ampullen, mens du holder den nedre delen av ampullen i den ene hånden, bruker du den andre hånden til å brette av den øvre delen av ampullen i retningen bort fra det fargede punktet (se bildene nedenfor).



Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvia
Tel.: +371 67083320
E-post: kalceks@kalceks.lv

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

21-14051

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26.08.2021
Dato for siste fornyelse: 02.07.2024

10. OPPDATERINGSDATO

20.02.2024