

衛平適注射液 2 毫克/毫升 Winbest Injection 2 mg/ml

衛部藥製字第 060359 號

定性與定量組成

安瓿：

每毫升含 2 毫克 cisatracurium(以 cisatracurium besylate 形式存在的滅菌溶液，不含抗菌防腐劑。充填於玻璃安瓿。

劑型

注射劑。

臨床特性

【適應症】

本品為一高選擇性及競爭性的非去極化神經肌肉阻斷劑。可作為全身麻醉之輔助劑或加護病房使用，用以鬆弛骨骼肌，幫助氣管插管及與人工呼吸器的協調。

【說明】(依文獻記載)

Cisatracurium 為一作用時間適中的非去極性(non-depolarising)靜脈用神經肌肉阻斷劑。Cisatracurium 注射劑適用於外科開刀(包括心臟及其他手術)及加護病房，可作為全身麻醉或加護病房鎮靜時的輔助劑，以鬆弛骨骼肌幫助氣管內插管及機械性人工呼吸的使用。此製劑不含抗菌防腐劑，供單一病患使用。

【劑量與用法】(依文獻記載)

如同其他神經肌肉阻斷劑，為了適當地調整每位患者所需的劑量，建議在使用 cisatracurium 注射劑期間宜建立監測神經肌肉功能的方式。

本藥限由醫師使用。

● 成人快速靜脈注射之使用

氣管內插管：Cisatracurium 注射劑的成人建議劑量為 0.15mg/kg，在 5 到 10 秒內快速給予。此劑量在注射 120 秒後可產生理想的插管狀態。較高劑量可縮短神經肌肉阻斷作用開始的時間。使用 thiopentone/fentanyl/midazolam 或 propofol 麻醉期間，cisatracurium 注射劑以 0.1 至 0.4mg/kg 之劑量，給予健康成人病患所得的平均藥效學數據綜合於表 1。

表 1：使用 Cisatracurium 後之平均藥效學數據

Initial Cisatracurium injection dose (mg/kg)	Anaesthetic background	Time to 90% T1 ^a suppression (minutes)	Time to maximum T1 ^a suppression (minutes)	Time to 25% spontaneous T1 ^a recovery (minutes)
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

^a 以一較大(supramaximal)的電流刺激尺骨神經，觀察內收拇肌產生的單一抽動反應及 Train-of-Four 初期的反應。

使用 enflurane 或 isoflurane 來麻醉，臨床上可以延長 cisatracurium 起始劑量的作用時間約 15%。

維持劑量：給予本產品維持劑量可延長神經肌肉的阻斷作用。在 thiopentone/fentanyl/midazolam 或 propofol 麻醉期間，一個 0.03mg/kg 的劑量在臨床上可有效產生約 20 分鐘的神經肌肉阻斷作用。持續給予維持劑量並不會造成藥效累進性的延長。**自發性恢復：**一旦神經肌肉阻斷作用開始進行自發性恢復，此時恢復的速率和所給予 cisatracurium 的劑量無相關性。在 thiopentone/fentanyl/midazolam 或 propofol 麻醉期間，恢復狀態從 25% 及 5% 到 95% 的平均時間分別約為 13 和 30 分鐘。

可逆性：Cisatracurium 給予後的神經肌肉阻斷作用可藉著授予標準劑量的膽鹼酯酶抑制劑而獲得快速逆轉。在 13%T1 回復狀態之下給予膽鹼酯酶拮抗劑，其從 25% 到 75% 到恢復狀態及至臨床上完全恢復(T4：T1 的比率 0.7)的平均時間分別約為 2 和 5 分鐘。

● 兒童快速靜脈注射之使用(1 個月至 12 歲)

氣管內插管：與成人一樣，cisatracurium 注射劑的建議起始劑量為 0.15mg/kg，注射時間為 5-10 秒。

此劑量在注射 120 秒後可產生理想的插管狀態。其藥效學的數據綜列於表 2 及表 3。如想要維持較短的作用時間，根據藥效學數據的建議，0.1mg/kg 的劑量即可在 120-150 秒內產生類似的效果。

與相同麻醉條件下的成人做比較，cisatracurium 對 1 個月至 12 歲的兒童而言，在臨床上有較短的有效作用期及較快的自發性恢復。有些許藥效學數據的差異出現在 1 至 11 個月以及 1 至 12 歲的兒童。其摘要如表 2 及表 3。

表 2：1 個月至 11 個月的兒童

Initial Cisatracurium injection dose (mg/kg)	Anaesthetic background	Time to 90% suppression (minutes)	Time to maximum suppression (minutes)	Time to 25% spontaneous T1 recovery (minutes)
0.15	Halothane	1.4	2.0	52
0.15	Opioid	1.4	1.9	47

表 3：1 歲至 12 歲的兒童

Initial Cisatracurium injection Dose (mg/kg)	Anaesthetic background	Time to 90% suppression (minutes)	Time to maximum suppression (minutes)	Time to 25% spontaneous T1 recovery (minutes)
0.08	Halothane	1.7	2.5	31
0.1	Opioid	1.7	2.8	28
0.15	Halothane	2.3	3.0	43
0.15	Opioid	2.6	3.6	38

臨床上 halothane 可以增加有效作用時間達 20%。雖然兒童在 isoflurane 或 enflurane 麻醉期間使用 cisatracurium 的資料尚未得知，但可預測這些藥劑在臨床上同樣可以延長 cisatracurium 的有效作用時間達 20%。

維持劑量：給予本產品維持劑量可延長神經肌肉的阻斷作用。在 halothane 麻醉期間，一個 0.02mg/kg 的劑量在臨床上可有效產生約 9 分鐘的額外神經肌肉阻斷作用。持續給予維持劑量並不會造成藥效累進性的延長。

自發性恢復：一旦神經肌肉阻斷作用開始進行自發性恢復，此時恢復的速率和所給予 cisatracurium 的劑量無相關性。在 thiopentone/fentanyl/midazolam 或 Ealothane 麻醉期間，從 25%到 75%及 5%到 95%的平均恢復時間分別約為 11 和 28 分鐘。

可逆性：Cisatracurium 給予後的神經肌肉阻斷作用可藉著授予標準劑量的膽鹼酯酶抑制劑而獲得快速逆轉。在 13% T1 回復狀態之下給予膽鹼酯酶拮抗劑，其從 25% 到 75% 到恢復狀態及至臨床上完全恢復(T：T1 的比率 0.7)的平均時間分別約為 2 和 5 分鐘。

● 靜脈點滴的使用(成人及 1 個月至 12 歲兒童的劑量)

點滴輸注 cisatracurium 注射劑可維持神經肌肉阻斷的作用。在自發性恢復出現後，若想要繼續維持在 89%至 99%的 T1 抑制作用時，建議可給予一個 3mcg/kg/min(0.18mg/kg/hr)的點滴起始速率。在神經肌肉阻斷作用開始達穩定狀態時，使用 1 到 2mcg/kg/min(0.06 到 0.12mg/kg/hr)的點滴速率可適當地維持大部份病患的神經肌肉阻斷作用。

若 cisatracurium 注射劑用於 isoflurane 或 enflurane 的麻醉期間，需要降低 40%的點滴速率。(請參見【藥物交互作用】)。點滴速率須視點滴溶液內 cisatracurium 的濃度、所欲達到的神經肌肉阻斷程度，以及病患的體重而定。未稀釋 cisatracurium 注射劑的輸注劑量準則列於表 4。

表 4：2mg/ml cisatracurium 注射劑的點滴輸注速率

Patient weight (kg)	Dose (micrograms/kg/min)					Infusion rate
	1.0	1.5	2.0	3.0		
20	0.6	0.9	1.2	1.8	mL/h	
70	2.1	3.2	4.2	6.3	mL/h	
100	3.0	4.5	6.0	9.0	mL/h	

恆速持續點滴 cisatracurium 注射劑並不會造成神經肌肉阻斷作用累進性的增加或減少。

停止點滴 cisatracurium 注射劑後，神經肌肉阻斷作用的自發性恢復速率和使用單一快速靜脈注射後的結果相同。

雖然沒有特別針對 2 歲以下的兒童作研究，但是從外插法而得的藥效學數據看來，cisatracurium 的建議點滴速率應該相似。

● 小於 1 個月嬰兒的使用劑量

Cisatracurium 沒有針對此一病患族群作研究，因此目前並不建議 1 個月以下的嬰兒病患使用此藥。

● 老年病患的使用劑量

老年病患不需調整劑量。在這些病患中，cisatracurium 注射劑的藥效學數據類似於年輕成人病患所觀察到的結果，但如同其他的神經肌肉阻斷劑，其藥效的開始會稍有延後。

● 腎功能損壞病患的劑量

腎衰竭病患不需調整劑量。在這些病患中，cisatracurium 注射劑的藥效學數據類似於正常腎功能病患所觀察到的結果，但藥效的開始會稍有延後。

● 肝功能損壞病患的劑量

末期肝病病患並不需調整劑量。在這些病患中，cisatracurium 注射劑的藥效學數據類似於正常肝功能病患所觀察到的結果，但藥效的開始會稍有提前。

● 心血管疾病患者的劑量

在病患進行心臟外科手術時，cisatracurium 注射劑已被有效地使用於神經肌肉阻斷。在 5 至 10 秒內快速注射一個劑量(即使劑量高達 0.4mg/kg(8xED95))於患有嚴重心血管疾病的患者時，臨床上 cisatracurium 並不會產生顯著的心血管作用。

● 加護病房(ICU)病患的使用劑量

Cisatracurium 注射劑可以快速靜脈注射或以點滴方式給予加護病房的成人病患。對於加護病房的成人病患，cisatracurium 注射劑的建議起始點滴速率為 3mcg/kg/min(0.18mg/kg/hr)。由於病患間存在有廣泛的差異性，因此所需劑量可隨時間作增加或減少。在臨床研究中，所用的平均點滴速率為 3mcg/kg/min(範圍為 0.5 至 10.2 mcg/kg/min(0.03 至 0.6mg/kg/hr))。未稀釋 cisatracurium 注射劑的輸注劑量準則列於表 5。加護病房的病患在長期點滴 cisatracurium 注射劑達 6 天後，產生完全自發性恢復的平均時間約為 50 分鐘。

表 5：Infusion Delivery Rate of cisatracurium Injection 5 mg/mL

Patient weight (kg)	Dose (micrograms/kg/min)					Infusion rate
	1.0	1.5	2.0	3.0		
70	0.8	1.2	1.7	2.5	mL/h	
100	1.2	1.8	2.4	3.6	mL/h	

加護病房的病患在點滴 cisatracurium 注射劑後，其自發性恢復所需的與點滴時間的長短無關。

● 進行低體溫(hypothermic)心臟手術病患的使用劑量

Cisatracurium 注射劑目前尚未針對採低溫誘導方式(25 到 28℃)來進行手術的病患作研究。但和其他的神經肌肉阻斷劑相同，在此情況下的病患可能需要大幅降低其點滴速率以維持適當的手術鬆弛狀態。

【禁忌症】(依文獻記載)

Cisatracurium 藥用於已知對 cisatracurium、atracurium 或 benzenesulphonic acid 過敏的病患。

【警語及注意事項】(依文獻記載)

Cisatracurium 可麻痺呼吸肌及其他骨骼肌，但至目前為止對意識或疼痛閾值(pain threshold)並無已知的作用或影響。只有在麻醉師或其他熟悉神經肌肉阻斷劑使用的臨床醫師監督或操作下，才可給予 cisatracurium 注射劑，同時應將氣管內插管的設施、肺部機械性人工呼吸器及動脈供氧適當配備部隨時準備妥當。

對於曾對其他神經肌肉阻斷劑產生過敏的病患，應特別小心地授予 cisatracurium 注射劑，因為神經肌肉阻斷劑間曾有高比率之交叉敏感(高於 50%)的報告(見禁忌症)。

Cisatracurium 並沒有顯著的迷走神經阻斷(vagolytic)或神經節阻斷的特性。因此 cisatracurium 注射劑在臨床上對心跳沒有顯著的影響，且手術期間不會抵消許多麻醉劑或迷走刺激作用產生的心悸過緩現象。患有重症肌無力症及其他神經肌肉疾病的病患對非去極化性阻斷劑會有較大的敏感性。這類病患建議給予不超過 0.02mg/kg 的 cisatracurium 起始劑量。

嚴重的酸鹼或血清電解質異常現象可能會增加或減少病患對神經肌肉阻斷劑的敏感性。

Cisatracurium 注射劑尚未對有惡性體溫過高病史的病患進行研究，但對有惡性體溫過高的敏感性雜隻所進行的研究指出，cisatracurium 並不會激發此一症狀。

Cisatracurium 並無針對燒傷病患所做的研究報告，但和其他非去極化性神經肌肉阻斷劑一樣，這些病患在使用 cisatracurium 注射劑時，必須考慮到劑量增加及作用期縮短的可能性。Cisatracurium 是低張性溶液，不可用在輸血的輸注管。

● 加護病房的病患

當給予實驗動物高劑量的 cisatracurium 時，發現 laudansoine(cisatracurium 與 atracurium 的代謝物)可能與過渡性低血壓的形成有關，對於某些種類的動物，還發現有大腦興奮的作用。

從慢速的 cisatracurium 點滴中，可發現血漿中 laudansoine 的濃度約為使用 atracurium 輸注時的 1/3。

加護病房的病患因使用 atracurium 和其他藥劑而產生抽搐的報告極罕見。這些病患多半早已具有抽搐發作的病史(例如頭部創傷、缺氧性腦病、大腦水腫、病毒性腦炎、尿毒症)，其和 laudanosine 的因果關係尚未建立。

【藥物交互作用】(依文獻記載)

許多藥物已顯示會影響非去極化性神經肌肉阻斷劑的作用程度及持續時間，包括下列所述：

● 造成作用增加之藥物有：

- 麻醉劑：揮發性藥物(如 enflurane、isoflurane 及 halothane)；ketamine；其他非去極化神經肌肉阻斷劑。
- 其他藥物：抗生素(包括 aminoglycosides、polymyxins、spectinomycin、tetracyclines、lincomycin 及 clindamycin)；抗心律不整藥物(包括 propranolol、鈣通道阻斷劑、lidocaine、procainamide 及 quinidine)；利尿劑(包括 furosemide 和 thiazides 類、mannitol 及 acetazolamide)；鎂鹽；鋰鹽。

某些少數藥物可能會使潛在性的重症肌無力症惡化或表現出來，或肌無力徵候群因此被誘發出來，並可能導致個體對非去極化神經肌肉阻斷劑的感受性增加，這類藥物包括各種抗生素、β-阻斷劑(propranolol、oxprenolol)、抗心律不整藥物(procainamide、quinidine)、抗風溼性藥物(chloroquine、D-pencillamine)、trimetaphan、chlorpromazine、steroids、phenytoin 及鎂。

若欲以 suxamethonium 來延長非去極性神經肌肉阻斷劑的作用，可能會造成阻斷作用的延長及複雜化，且抗膽鹼酯酶(anticholinesterase)也不易恢復此阻斷作用。

但先前使用 suxamethonium 的臨床經驗，並不會影響快速靜脈注射 cisatracurium 產生的神經肌肉阻斷作用時間或所需的點滴速率。

● 造成作用降低之藥物有：

- 先前有長期使用 phenytoin 或 carbamazepine 的情況。
- 抗膽鹼酯酶(anticholinesterase)如 donepezil，常用於治療阿茲海默症，可能減低藥物作用時間及減少 cisatracurium 神經肌肉阻斷值量。

【懷孕與授乳】(依文獻記載)

生育力

尚未進行生育力研究。

懷孕

只有在藥物對母親產生的預期利益大於對胎兒造成的潛在危險時，cisatracurium 注射劑才可使用於懷孕期間。

畸形

動物研究指出，cisatracurium 對於胎兒的發育沒有不良影響。

授乳

目前尚未得知 cisatracurium 或其代謝物是否會分泌於人類乳汁中。

【對駕駛及機械操作能力的影響】(依文獻記載)

此注意事項於使用 cisatracurium 之病患無關。Cisatracurium 需與一般麻醉劑併用，因此適用於一般使用麻醉劑後執行工作之注意事項。

【不良反應】(依文獻記載)

極常見至不常見的不良反應是藉由內部臨床試驗資料所制定之頻率分級。

以下分級常用於不良反應之分類：極常見(≥1/10)，常見(≥1/100 至 <1/10)，不常見(≥1/1000 至 <1/100)，罕見(≥1/10,000 至 <1/1000)和極罕見 (<1/10,000)。

● 臨床試驗數據

心臟疾患

常見：**心搏過慢**

血管疾患

常見：**低血壓**

不常見：**皮膚泛紅**

呼吸、胸腔及縱隔疾患：

不常見：**支氣管痙攣**

皮膚及皮下組織疾患：

不常見：**皮疹**

● 上市後數據

免疫系統疾患

極罕見：**過敏性反應**

使用神經肌肉阻斷劑後，曾觀察到不同嚴重程度之過敏性反應，但在同時使用 cisatracurium 與一種或多種麻醉劑的病患，嚴重的過敏性反應則極為罕見。

肌肉骨骼及結締組織疾患

極罕見：**肌肉病變、肌肉無力**

已有一些報告指出，長期使用肌肉鬆弛劑的加護病房重症病人，會出現肌肉衰弱和/或肌肉病變的現象，這些病患大部分有同時服用皮質類固醇藥物，但這類報告極少見於 cisatracurium，其因果關係尚未建立。

【適量】(依文獻記載)

徵狀

Cisatracurium 注射劑在使用過量後產生的徵兆主要為長時間肌肉麻痺及其之後遺症。

處置

此時**必須維持肺部機械性人工呼吸及動脈氧氣的供給，直到適當的自發性呼吸恢復為止**。Cisatracurium 注射劑並不會影響意識，因此需給予病患足夠的鎮靜狀態。一旦開始出現自發性恢復，可給予抗膽鹼酯酶以加速此恢復作用。

藥理學特性(依文獻記載)

【藥效學】

ATC 分類：藥理分類：作用於周邊的肌肉鬆弛劑；其他四級銨化合物，ATC code：M03AC11。

作用機轉

Cisatracurium 為一作用時間適中、非去極化性之 benzylisoquinolinium 類骨骼肌鬆弛劑。

藥效學作用

人體臨床研究顯示，即使在劑量高達 ED95 之八倍，cisatracurium 與 histamine 的釋放(為零階次反應)仍無關係。Cisatracurium 會和運動終板(motor end-plate)上的膽鹼激導性(cholinergic)受器結合，以拮抗乙醴膽鹼的作用，產生一競爭性神經肌肉傳導的阻斷作用，此作用可很快地被膽鹼酯抑制劑(例如 neostigmine 或 edrophonium)所逆轉。

在(thiopentone/fentanyl/midazolam)複合麻醉期間，cisatracurium 的估計有效劑量 ED95(在刺激尺骨神經下，能抑制 95%內收拇肌產生抽動反應的所需劑量)為 0.05mg/kg。

在 halothane 麻醉期間，cisatracurium 的孩童有效劑量 ED95 為 0.04mg/kg。

【藥物動力學】

Cisatracurium 的藥物動力學特性為無室模式(non-compartmental)型，在研究劑量範圍內顯示與劑量無關(0.1 至 0.2mg/kg，2 到 4 倍的 ED95)。

藥動學模型的大量數據詳已證實此一結果，即使劑量高達 0.4mg/kg(8 倍的 ED95)亦能符合。

【分佈】

健康之成人手術病患施予 0.1 和 0.2mg/kg cisatracurium 注射劑後的穩定期分佈體積為 121 至 161ml/kg。

【代謝】

在人類生理之 pH 值及體溫下，cisatracurium 經 Hofmann 排除作用(一種化學過程)產生 laudanosine 及 monoquaternary acrylate 代謝物。Monoquaternary acrylate 再經非專一性血漿酯酶(esterases)的水解作用形成 monoquaternary alcohol 代謝物。

這些代謝物並不具有神經肌肉阻斷活性。

【排除】

Cisatracurium besylate 的排除作用沒有器官專一性，但肝臟及腎臟為其代謝物的主要清除路徑。

- 靜脈注射

健康成人手術病患在接受 0.1 和 0.2mg/kg cisatracurium 注射劑後的藥動學參數列於表 6：

表 6：使用 cisatracurium 後之平均藥物動力學數據

參數	平均值的範圍
清除率	4.7 至 5.7mL/min/kg
排除半衰期	22 至 29 minutes

- 點滴輸注

以 0.1mg/kg 的起始劑量快速注射 cisatracurium，接著作持續性的點滴輸注來進行藥動學的研究發現，當抑制作用維持在 89% 到 99%T1 時，無論是單一快速注射或持續點滴輸注，兩者顯現出的 cisatracurium 藥動學特性是一致的，其 cisatracurium 的平均清除率為 6.9mL/kg/min，而排除半衰期為 28 分鐘。點滴 cisatracurium 注射劑後的恢復現象和所點滴的時間無關，且與單一快速靜脈注射的結果相同。

- 特殊病患族群

● 老年病患

在老年與年輕成人病患間，cisatracurium 的藥動學特性並沒有顯著的臨床差異性。一項比較研究顯示，血漿清除率並不受年齡的影響。分佈體積(+17%)及半衰期(+4 分鐘)有些些微的差異，但並不影響恢復現象(見劑量與用法)。

● 腎功能損壞病患

在末期腎衰竭與健康成人病患間，cisatracurium 的藥動學特性並沒有顯著的臨床差異性。一項比較試驗顯示，cisatracurium 藥動學參數的差異性在統計或臨床上不具意義。在腎衰竭病患中，cisatracurium 的恢復現象並未改變(見劑量與用法)。

● 肝功能損壞病患

在末期肝病及健康成人病患間，cisatracurium 的藥動學特性並沒有顯著的臨床差異性。一項肝臟移植及健康成人的比較試驗顯示，分佈體積(+21%)及清除率(+16%)有些些微的差異，但 cisatracurium 的半衰期並未改變。且恢復現象亦未受影響(見劑量與用法)。

● 加護病房(ICU)病患

對於長期接受點滴的加護病房病患而言，其 cisatracurium 的藥動學特性和接受點滴或單一快速注射之手術中的健康成人相同。Cisatracurium 的平均清除率為 7.5mL/kg/min，而排除半衰期為 27 分鐘。加護病房病患在點滴 cisatracurium 注射劑後的恢復現象和所點滴的時間無關。

對於有器官衰竭現象的病患，其體內 cisatracurium 的代謝物濃度會高於健康病患(見警語及注意事項)。

這些代謝物並不具神經肌肉阻斷作用。

【臨床前安全性資料】(依文獻記載)

突變性

一般認為病患使用 cisatracurium 注射劑而造成的肌肉鬆弛並不具突

Cisatracurium 注射液 2 毫克/毫升：5 毫升 TYPE I 安瓿裝：100 支以下盒裝。

【使用及操作說明】

將 cisatracurium 注射劑以下列輸注液來調配至 0.1~0.2mg/mL 的濃度時，於 5°C 及 25°C 的溫度下，無論裝於 polyvinyl chloride(PVC)或 polypropylene 的容器內，皆能維持其物理及化學穩定性至少 24 小時：

- 氯化鈉(0.9 % w/v)靜脈輸注液。
- 葡萄糖(5 % w/v)靜脈輸注液。
- 氯化鈉(0.18 % w/v)及葡萄糖(4 % w/v)靜脈輸注液。
- 氯化鈉(0.45 % w/v)及葡萄糖(2.5 % w/v)靜脈輸注液。

由於本產品不含抗菌防腐劑，故必須在使用前才進行稀釋，且配製後要儘快使用。任何用剩的溶液都應丟棄。Cisatracurium 注射劑可和下述常用之手術周邊用藥物以 Y 型注射口同時給予：alfentanil hydrochloride、droperidol、fentanyl citrate、midazolam hydrochloride 和 sufentanil citrate。當其他藥物要經由使用 cisatracurium 注射劑的同一個針頭或套管給予時，建議每個藥物應先以足量適當的靜脈液，例如 0.9% w/v 的氯化鈉靜脈輸注液來作沖洗。如同其他靜脈用藥物，以小靜脈作為注射處時，應使用適當的靜脈輸注液(例如 0.9% w/v 氯化鈉靜脈輸注液)將 cisatracurium 注射劑洗入靜脈內。

製造廠：健亞生物科技股份有限公司

廠 址：新竹縣湖口鄉中興村 19 鄰工業一路一號

藥 商：健亞生物科技股份有限公司

地 址：新竹縣湖口鄉中興村 19 鄰工業一路一號