

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cisatracurium Accordpharma 2 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos
Cisatracurium Accordpharma 5 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Cisatracurium Accordpharma 2 mg/ml

Yksi millilitra injektio-/infuusionestettä sisältää 2,68 mg sisatrakuuribesilaattia vastaten 2 mg sisatrakuuria.

Yksi 2,5 ml:n injektio-pullo injektio-/infuusionestettä sisältää 6,7 mg sisatrakuuribesilaattia vastaten 5 mg sisatrakuuria.

Yksi 5 ml:n injektio-pullo injektio-/infuusionestettä sisältää 13,4 mg sisatrakuuribesilaattia vastaten 10 mg sisatrakuuria.

Yksi 10 ml:n injektio-pullo injektio-/infuusionestettä sisältää 26,8 mg sisatrakuuribesilaattia vastaten 20 mg sisatrakuuria.

Cisatracurium Accordpharma 5 mg/ml

Yksi millilitra injektio-/infuusionestettä sisältää 6,70 mg sisatrakuuribesilaattia vastaten 5 mg sisatrakuuria

Yksi 30 ml:n injektio-pullo injektio-/infuusionestettä sisältää 201 mg sisatrakuuribesilaattia vastaten 150 mg sisatrakuuria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Väritön, hieman kellertävä tai vihertävänkellertävä liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia, pH 3,0-5,0.

4. KLIINiset TIEDOT

Cisatracurium Accordpharma on keskipitkävaikutteinen, non-depolarisoiva suonensisäisesti annettava lihasrelaksantti.

4.1 Käyttöaiheet

Cisatracurium Accordpharma on tarkoitettu käytettäväksi aikuisille ja yli kuukauden ikäisille lapsille kirurgisissa ja muissa toimenpiteissä. Cisatracurium Accordpharma -valmiste on myös tarkoitettu käytettäväksi aikuisille, jotka tarvitsevat tehohoitoa. Cisatracurium Accordpharma -valmistetta voidaan käyttää yleisanestesian lisänä tai sedaatioon tehohoitoyksikössä luustolihasrelaksaation aikaansaamiseksi ja trakeaalisen intubaation ja mekaanisen ventilaation helpottamiseksi.

4.2 Annostus ja antotapa

Cisatracurium Accordpharma -valmistetta tulee antaa vain anestesiologin tai sellaisen lääkärin toimesta tai valvonnassa, jolla on kokemusta hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden käytöstä ja vaikutuksesta. Hengityspotken asettamista sekä keuhkotuuletuksen ylläpitämistä ja asianmukaista valtimoveren happeuttamista varten tarvittavat laitteistot on oltava saatavilla.

Huom.: Cisatracurium Accordpharma -valmistetta ei tule sekoittaa samaan ruiskuun tai antaa samanaikaisesti saman neulan kautta injisoitavan propofoliemulsion tai emäksisten liuosten, kuten natriumtiopentaalin, kanssa (ks. kohta 6.2).

Cisatracurium Accordpharma -valmiste ei sisällä antimikrobisia säilytysaineita ja yksi injektiopullo on tarkoitettu käytettäväksi yhdelle potilaalle.

Monitorointi

Kuten muidenkin hermo-lihasliitosta salpaavien aineiden käytön yhteydessä, myös Cisatracurium Accordpharma -valmisteen käytön aikana suositellaan hermo-lihasliitoksen toiminnan monitorointia annostuksen yksilöllistämiseksi.

Käyttö laskimonsisäisenä bolusinjektiona

Annostus aikuisilla

Trakeaalintubaatio. Suositeltu Cisatracurium Accordpharma-intubaatioannos aikuisille on 0,15 mg painokiloa kohti (mg/kg). Tällä annoksella saatiin aikaan hyvät tai erinomaiset intubaatioolosuhteet 120 sekunnissa kun Cisatracurium Accordpharma -valmistetta annettiin propofolianestesian käynnistämisen jälkeen

Suuremmat annokset lyhentävät hermo-lihasliitoksen salpautumisen saavuttamiseen kuluvaa aikaa.

Taulukossa 1 on farmakodynaamisten tietojen keskiarvojen yhteenveto, kun sisatracuriumia annettiin annoksina 0,1-0,4 mg painokiloa kohti (mg/kg) terveille aikuispotilaille opioidi- (tiopentaali/fentanyl/midatsolaami) tai propofolianestesian aikana.

Taulukko 1: Farmakodynaamisten tietojen keskiarvot eri sisatracuriumannoksilla

Sisatracurium aloitusannos (mg/kg)	Anestesiamuoto	Aika 90-prosenttiseen T ₁ *-suppressioon (minuuttia)	Aika maksimaaliseen T ₁ *-suppressioon (minuuttia)	Aika T ₁ *-vasteen spontaaniin palautumiseen 25%:iin (minuuttia)
0,1	Opioidi	3,4	4,8	45
0,15	Propofoli	2,6	3,5	55
0,2	Opioidi	2,4	2,9	65
0,4	Opioidi	1,5	1,9	91

* T₁ Yksittäinen nykäysvaste ja myös adductorpollicis-lihaksen TOF-vasteen ensimmäinen komponentti ulnarishermon supramaksimaalisen sähköisen stimulaation jälkeen.

Enfluraani- ja isofluraanianestesia voivat pidentää sisatracurium aloitusannoksen kliinisesti tehokasta vaikutusaikaa jopa 15 %.

Ylläpito: Hermo-lihasliitoksen salpausta voidaan pidentää sisatracuriumin ylläpitoannoksilla. 0,03 mg/kg:n annos saa aikaan noin 20 lisäminuuttia kliinisesti tehokasta hermo-lihasliitoksen salpausta opioidi- tai propofolianestesiassa.

Tämän jälkeen annettavat ylläpitoannokset eivät pidennä vaikutusta progressiivisesti.

Spontaani palautuminen: Kun spontaani palautuminen hermo-lihasliitoksen salpauksesta on alkanut, palautumisen nopeus on riippumaton annetusta – sisatracuriumin annoksesta. Opioidi- tai

propofolianestesiassa keskimääräinen palautumisaika 25 %:sta 75 %:iin on noin 13 minuuttia ja 5 %:sta 95 %:iin noin 30 minuuttia.

Vaikutuksen kumoaminen: Sisatrakuuri-valmisteella aikaansaatu hermo-lihasliitoksen salpaus voidaan helposti kumota tavanomaisilla annoksilla antikoliiniesteraaseja. Keskimääräinen palautumisaika 25 %:sta 75 %:iin on noin 4 minuuttia ja täydelliseen kliniseen palautumiseen ($T_4:T_1 \geq 0,7$) noin 9 minuuttia, kun vaikutuksen kumoavaa ainetta käytetään T_1 -palautumisen ollessa keskimäärin 10 %.

Annostus pediatriisilla potilailla

Trakeaalinen intubaatio (1 kuukauden–12 vuoden ikäiset pediatriiset potilaat): Kuten aikuisille, suositeltu Cisatracurium Accordpharma -intubaatioannos on 0,15 mg painokiloa kohti (mg/kg) annettuna nopeana 5–10 sekuntia kestävästä injektiona. Tämä annos saa aikaan hyvät tai erinomaiset olosuhteet trakeaalista intubaatiota varten 120 sekunnissa sisatrakuuri-injektion antamisesta. Tätä annosta koskevat farmakodynaamiset tiedot on esitetty alla olevissa taulukoissa.

Sisatrakuuria ei ole tutkittu intubaatiossa ASA III–IV -luokkiin kuuluvilla pediatriisilla potilailla. On vain vähän tietoa sisatrakuurin käytöstä alle 2-vuotiaille pediatriisille potilaille, joille tehdään pitkäkestoinen tai iso leikkaus.

Sisatrakuurin klinisesti tehokas vaikutusaika on lyhyempi ja spontaani palautuminen nopeampi 1 kuukauden–12 vuoden ikäisillä pediatriisilla potilailla kuin aikuisilla vastaavissa anestesiaolosuhteissa. 1–11 kuukauden ikäisten ja 1–12 vuoden ikäisten farmakodynaamisissa profiileissa havaittiin pieniä eroja, jotka on esitetty yhteenvetona taulukoissa 2 ja 3.

Taulukko 2 Pediatriiset potilaat (1–11 kuukauden ikäiset)

Sisatrakuuriannos (mg/kg)	Anestesiamuoto	Aika 90-prosenttiseen suppressioon (minuuttia)	Aika maksimaaliseen suppressioon (minuuttia)	Aika T_1 -vasteen spontaaniin palautumiseen 25 %:iin (minuuttia)
0,15	Halotaani	1,4	2,0	52
0,15	Opioidi	1,4	1,9	47

Taulukko 3 Pediatriiset potilaat (1–12-vuotiaat)

Sisatrakuuriannos (mg/kg)	Anestesia-muoto	Aika 90-prosenttiseen suppressioon (minuuttia)	Aika maksimaaliseen suppressioon (minuuttia)	Aika T_1 -vasteen spontaaniin palautumiseen 25 %:iin (minuuttia)
0,15	Halotaani	2,3	3,0	43
0,15	Opioidi	2,6	3,6	38

Kun sisatrakuuria ei tarvita intubointiin: Alle 0,15 mg/kg:n annosta voidaan käyttää. 2–12-vuotiaille pediatriisille potilaille käytettäviä 0,08 ja 0,1 mg/kg annoksia koskevat farmakodynaamiset tiedot on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4: 2–12 –vuotiaat lapset

Sisatrakuuriannos (mg/kg)	Anestesiamuoto	Aika 90-prosenttiseen suppressioon (minuuttia)	Aika maksimaaliseen suppressioon (minuuttia)	Aika T_1 -vasteen spontaaniin palautumiseen 25 %:iin (minuuttia)
0,08	Halotaani	1,7	2,5	31
0,1	Opioidi	1,7	2,8	28

Sisatrakuurin antoa suksametonin jälkeen ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla (ks. kohta 4.5).

Halotaanin voidaan odottaa pidentävän sisatrakuuriannoksen kliinisesti tehokasta vaikutusaikaa jopa 20 %. Tietoa ei ole saatavilla sisatrakuurin käytöstä lapsilla muiden halogenoitujen fluorohiilianesteettien kanssa, mutta myös näiden aineiden voidaan olettaa pidentävän sisatrakuuriannoksen kliinisesti tehokasta vaikutusaikaa.

Ylläpito (2–12-vuotiaat pediatriiset potilaat). Hermo-lihasliitoksen salpauksen kesto voidaan pidentää – sisatrakuurin ylläpitoannoksilla. 2–12-vuotiailla pediatriisilla potilailla 0,02 mg/kg:n annos saa aikaan noin 9 minuuttia lisää kliinisesti tehokasta hermo-lihasliitoksen salpausta halotaanianestesian aikana. Tämän jälkeen annettavat ylläpitoannokset eivät pidennä vaikutusta progressiivisesti.

Käytettävissä ei ole riittävästi tietoa, jotta voitaisiin antaa erityisiä suosituksia ylläpitoannostuksesta alle 2-vuotiaille pediatriisille potilaille. Hyvin vähäiset tiedot alle 2-vuotiailla pediatriisilla potilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista antavat kuitenkin aihetta olettaa, että 0,03 mg/kg:n ylläpitoannos saattaa pidentää kliinisesti tehokasta hermo-lihasliitoksen salpausta jopa 25 minuutilla opioidianestesiassa.

Spontaani palautuminen. Kun palautuminen hermo-lihasliitoksen salpauksesta on alkanut, palautumisen nopeus on riippumaton annetusta sisatrakuuriannoksesta. Opioidi- tai halotaanianestesiassa keskimääräinen palautumisaika 25 %:sta 75 %:iin on noin 11 minuuttia ja 5 %:sta 95 %:iin noin 28 minuuttia.

Vaikutuksen kumoaminen. Sisatrakuurivalmisteella aikaansaatu hermo-lihasliitoksen salpaus voidaan helposti kumota käyttämällä tavanomaisia annoksia antikoliiniesteraaseja. Keskimääräinen palautumisaika 25 %:sta 75 %:iin on noin 2 minuuttia ja täydelliseen kliniseen palautumiseen ($T_4:T_1 \geq 0,7$) noin 5 minuuttia, kun vaikutuksen kumoavaa ainetta käytetään T_1 -palautumisen ollessa keskimäärin 13 %.

Käyttö laskimonsisäisenä infuusiona

Annostus aikuisilla ja 2-12-vuotiailla lapsilla

Hermosten salpausta voidaan pitää yllä sisatrakuuri-infuusion avulla. Infuusion aloitusnopeudeksi suositellaan 3 mikrogrammaa/painokilo/min (0,18 mg/kg/h). Tällä ylläpidetään 89-99 % T_1 suppressiota seuraten spontaanin palautumisen merkkejä. Kun hermo-lihasliitoksen salpaus on saatu stabiloitua, annoksen 1–2 mikrogrammaa/painokilo/min (0,06–0,12 mg/kg/h) pitäisi useimmilla potilailla riittää ylläpitämään salpaus tällä tasolla.

Infuusionopeuden hidastaminen jopa 40 %:lla saattaa olla tarpeen silloin, kun sisatrakuurivalmistetta annetaan isofluraani- tai enfluraanianestesian aikana (ks. kohta 4.5).

Infuusionopeus on riippuvainen infuusionesteen sisatrakuuripitoisuudesta, halutusta hermo-lihasliitoksen salpauksen asteesta ja potilaan painosta. Taulukossa 5 on suuntaviivat laimentamattoman sisatrakuurivalmisteen antamiselle.

Taulukko 5: Cisatracurium Accordpharma 2 mg/ml -infuusion antonopeus

Potilaan paino (kg)	Annos (mikrogrammaa/kg/min)				Infuusionopeus
	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

Tasanopeuksinen jatkuva sisatrakuuri-infuusio ei johda hermo-lihasliitoksen salpauksen progressiiviseen lisääntymiseen tai vähenemiseen.

Sisatrakuuri-infuusion lopettamisen jälkeen spontaani palautuminen hermo-lihasliitoksen salpauksesta etenee samassa ajassa kuin yksittäisen boluksen antamisen jälkeen.

Annostus vastasyntyneillä (alle 1 kuukauden ikäisillä)

Sisatrakuuria ei suositella käytettäväksi vastasyntyneillä, koska sitä ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Annostus iäkkäillä potilailla

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla. Näillä potilailla sisatrakuurin farmakodynaaminen profiili on samankaltainen kuin nuorilla aikuisilla, mutta kuten muidenkin hermo-lihasliitoksen salpaajien käytön yhteydessä, vaikutus saattaa alkaa jonkin verran hitaammin.

Annostus potilailla, joiden munuais toiminta on heikentynyt

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Näillä potilailla sisatrakuurin farmakodynaaminen profiili on samankaltainen kuin potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali, mutta vaikutus saattaa alkaa jonkin verran hitaammin.

Annostus potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on terminaalivaiheen maksasairaus. Näillä potilailla sisatrakuurin farmakodynaaminen profiili on samankaltainen kuin potilailla, joiden maksan toiminta on normaali, mutta vaikutus saattaa alkaa nopeammin.

Annostus potilailla, joilla on sydän/verisuonisairaus

Kun sisatrakuuria on annettu sydämen ohitusleikkauksessa nopeana bolusinjektiona (kesto 5-10 sekuntia) aikuispotilaille, joilla on vakava sydän- ja verisuonitauti (New York Heart Association luokka I–III), tähän ei ole liittynyt kliinisesti merkittäviä sydän- ja verisuonivaikutuksia millään tutkitulla annoksella (ad 0,4 mg/kg=8 x ED₉₅). 0,3 mg/kg ylittävien annosten käytöstä tässä potilasryhmässä on kuitenkin vain vähän tietoja.

Sisatrakuuria ei ole tutkittu lapsilla sydänkirurgiassa.

Annostus tehohoitopotilailla

Sisatrakuuria voidaan antaa aikuisille tehohoitopotilaille bolusannoksena ja/tai infuusiona.

Infuusion aloitusannokseksi aikuisille tehohoitopotilaille suositellaan 3 mikrogrammaa/painokilo/min (0,18 mg/kg/h). Annostarpeissa saattaa olla suuria potilaiden välisiä vaihteluja ja ne voivat lisääntyä tai vähentyä ajan kuluessa. Kliinisissä tutkimuksissa keskimääräinen infuusionopeus oli 3 mikrogrammaa/painokilo/min [vaihteluväli 0,5–10,2 mikrogrammaa/painokilo/min (0,03-0,6 mg/kg/h)]. Taulukko 6 on ohjeellinen laimentamattoman Cisatracurium Accordpharma (5 mg/ml) injektion annostelua varten

Keskimääräinen aika spontaaniin täydelliseen palautumiseen pitkäaikaisen (jopa 6 päivää kestäneen) sisatrakuuri-infuusion jälkeen tehohoitopotilailla oli noin 50 minuuttia.

Taulukko 6: Cisatracurium Accordpharma 5 mg/ml -infuusion antonopeus

Potilaan paino (kg)	Annos (mikrogrammaa/kg/min)				Infuusionopeus
	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

Palautumisprofiili tehohoitopotilaille annettujen sisatrakuuri-infusioiden jälkeen ei ole riippuvainen infuusion kestosta.

4.3 Vasta-aiheet

Cisatracurium Accordpharma -valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on tunnettu yliherkkyys sisatracuurille, atrakuurille tai bentseenisulfonihapolle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valmistekohtaiset tiedot

Sisatracuuri lamaa sekä hengitysteiden lihakset että muut luustolihakset, mutta sillä ei tiedetä olevan vaikutusta tajunnan tasoon tai kipukynnykseen. Cisatracurium Accordpharma -valmistetta saa antaa vain anestesiologien tai muiden sellaisten lääkärin toimesta tai valvonnassa, jotka ovat perehtyneet hermo-lihasliitoksen salpaajien käyttöön ja vaikutuksiin. Trakeaalista intubaatiota sekä keuhkotuuletuksen ylläpitämistä ja asianmukaista valtimoveren happeuttamista varten tarvittavat laitteistot on oltava saatavilla.

Varovaisuutta on noudatettava, kun Cisatracurium Accordpharma -valmistetta annetaan potilaille, joiden on todettu olevan yliherkkiä muille hermo-lihasliitoksen salpaajille, sillä hermo-lihasliitoksen salpaajien välillä on raportoitu esiintyvän usein (yli 50 %) ristireaktioita (ks. kohta 4.3).

Sisatracuurilla ei ole merkittäviä vagolyttisiä tai ganglioita salpaavia ominaisuuksia. Siten Cisatracurium Accordpharma -valmisteele ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta pulssiin eikä se vaikuta estävästi bradykardiaan, jota monet anestesia-aineet ja nervus vaguksen ärsytys leikkauksen aikana aiheuttavat.

Potilaat, joilla on myastenia gravis tai jokin muu hermo-lihasliitoksen sairaus ovat huomattavasti herkempiä ei-depolarisoiville salpaajille. Näille potilaille suositellaan korkeintaan 0,02 mg/kg Cisatracurium Accordpharma -alkuannosta.

Vakavat happo-emästasapainon ja/tai seerumin elektrolyytitasapainon häiriöt voivat lisätä tai vähentää potilaiden herkkyyttä hermo-lihasliitoksen salpaajille.

Sisatracuurin käytöstä alle kuukauden ikäisillä vastasyntyneillä ei ole tietoa, koska sitä ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Sisatracuuria ei ole tutkittu potilailla, joilla on ollut maligni hypertermia. Malignille hypertermialle alttiilla sioilla tehdyissä tutkimuksissa sisatracuurin ei osoitettu laukaisevan tätä oireyhtymää.

Sisatracuuria ei ole tutkittu potilailla, joiden leikkauksessa käytetään hypotermiaa (25–28 °C). Kuten muidenkin hermo-lihasliitoksen salpaajien käytön yhteydessä, on oletettavaa, että riittävän kirurgisen lihasrelaksaation ylläpitoon tarvitaan näissä olosuhteissa tavallista alhaisempi infuusionopeus.

Sisatracuuria ei ole tutkittu palovammapotilailla. Kuten muidenkin ei-depolarisoivien hermo-lihasliitoksen salpaajien kohdalla, myös Cisatracurium Accordpharma -valmistetta annettaessa on otettava huomioon, että sitä voidaan tarvita suurempia annoksia ja vaikutuksen kesto voi olla lyhyempi.

Cisatracurium Accordpharma -valmiste on hypotonista, eikä sitä saa antaa verensiirtoon käytettävään infuusioletkuun.

Te hohoitopotilaat:

Koe-eläimillä, joille on annettu suuria annoksia sisatracuurin ja atrakuurinmetaboliittia, laudanosiinia, on havaittu ohimenevää hypotensiota ja joillakin eläinlajeilla aivojen eksitaatiota. Herkimmillä eläinlajeilla näitä vaikutuksia on esiintynyt sellaisilla plasman laudanosiinipitoisuuksilla, joita on havaittu joillakin tehohoitopotilailla pitkittyneen atrakuuri-infuusion jälkeen.

Sisatrakuuria käytettäessä laudanosiinipitoisuudet plasmassa ovat noin kolmanneksen atrakuuri-infuusion jälkeen havaituista, mikä on yhdenmukaista alemman infuusionopeuden kanssa.

Atrakuuria ja muita lääkkeitä saaneiden tehohoitoipotilaiden on joskus raportoitu saaneen kouristuksia. Näillä potilailla on yleensä ollut yksi tai useampi kouristuksille altistava sairaus (esim. kallonmurtuma, hapenpuutteeseen liittyvä enkefalopatia, aivoedeema, virusenkefaliitti, uremia). Syy-yhteyttä laudanosiiniin ei ole varmistettu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monien lääkkeiden on osoitettu vaikuttavan ei-depolarisoivien hermo-lihasliitoksen salpaajien vaikutuksen voimakkuuteen ja/tai keston, kuten seuraavien:

Vaikutusta lisäävät:

Anestesia-aineet, kuten enfluraani, isofluraani, halotaani (ks. kohta 4.2) ja ketamiini; muut ei-depolarisoivat hermo-lihasliitoksen salpaajat tai muut lääkkeet, kuten antibiootit (aminoglykosidit, polymysiinit, spektinomysiini, tetrasykliinit, linkomysiini ja klindamysiini), rytmihäiriölääkkeet (propranololi, kalsiuminestäjät, lidokaiini, prokaiiniamidi ja kinidiini), diureetit (furosemidi ja mahdollisesti tiatsidit, mannitoli ja asetatsoliamidi), magnesium- ja litiumsuolat sekä ganglionsalpaajat (trimetafaani, heksametoni).

Joskus harvoin tietyt lääkkeet voivat pahentaa latenttia myastenia gravista tai paljastaa sen tai jopa saada aikaan myastenisen oireyhtymän; tästä saattaa olla seurauksena lisääntynyt herkkyys ei-depolarisoiville hermo-lihasliitoksen salpaajille. Tällaisia lääkkeitä ovat erinäiset antibiootit, beetasalpaajat (propranololi, oksprenololi), rytmihäiriölääkkeet (prokaiiniamidi, kinidiini), reumalääkkeet (klorokiini, D-penisillamiini), trimetafaani, klooripromatsiini, steroidit, fenytoiini ja litium.

Suksametonin antaminen pidentämään ei-depolarisoivien hermo-lihasliitoksen salpaajien vaikutusta saattaa johtaa pitkittyneeseen ja monimutkaiseen salpaukseen, jota voi olla vaikea kumota antikoliinistereaseilla.

Tehon väheneminen:

Vaikutuksen vähenemistä on nähtävissä kroonisen fenytoinin tai karbamatsepiinin käytön jälkeen.

Hoito antikoliinistereaseilla, joita yleisesti käytetään Alzheimerin taudin hoitoon (esim. donepetsiili), voi lyhentää sisatrakuurilla saavutettavan hermo-lihasliitoksen salpauksen kestoa ja heikentää sen voimakkuutta.

Tehon puute:

Suksametonin käytöllä ennen sisatrakuurin antamista ei ole vaikutusta sisatrakuuribolusinjektioilla saavutettavan lihasrelaksaation keston eikä se aiheuta tarvetta muuttaa infuusionopeutta.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoa sisatrakuurin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet ovat riittämättömät, jotta lääkkeen vaikutus voitaisiin arvioida raskauteen, alkion/sikiönkehitykseen, synnytykseen ja postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Cisatracurium Accordpharma -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö sisatrakuuri/metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Lyhyen puoliintumisajan vuoksi imeväiseen kohdistuvia vaikutuksia ei kuitenkaan ole odotettavissa, mikäli imetys aloitetaan uudelleen sen jälkeen kun lääkeaineen vaikutukset ovat hävinneet. Varmuuden vuoksi imetys on lopetettava hoidon ajaksi, ja imetystä on suositeltavaa välttää sisatrakuurin viiden puoliintumisajan verran eli kunnes viimeisestä annoksesta tai sisatrakuuri-infuusion päättymisestä on kulunut noin 3 tuntia.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Varoitus ei ole olennainen Cisatracurium Accordpharma -valmisteen käytön yhteydessä. Koska Cisatracurium Accordpharma -valmistetta käytetään aina yleisanestesian liitännäishoitona, on noudatettava tavanomaisia tehtävien suorittamiseen liittyviä yleisanestesian jälkeisiä varotoimia.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintymistiheyden määrittely hyvin yleisistä melko harvinaisiin perustuu yhdistetyistä kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin.

Haittavaikutusten frekvenssit määritellään seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$),

yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),

harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$),

hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

T

TIEDOT KLIINISISTÄ TUTKIMUKSISTA

Sydän

Yleinen Bradykardia

Verisuonisto

Yleinen Hypotensio

Melko harvinainen Ihon punoitus

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen Bronkospasmi

Iho ja ihonalainen kudos

Melko harvinainen Ihottuma

TIEDOT MARKKINOILLE TULON JÄLKEEN

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen Anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki

Vaikeusasteeltaan vaihtelevia anafylaktisia reaktioita, myös anafylaktista sokkia, on havaittu hermoston lihaskuitujen salpaajien antamisen jälkeen. Vaikeita anafylaktisia reaktioita on raportoitu hyvin harvoin potilailla, jotka ovat saaneet sisatrakuuria yhdessä yhden tai useamman anestesia-aineen kanssa.

Luusto, lihakset ja sidekudot

Hyvin harvinainen Myopatia, lihasheikkous

Lihasheikkoutta ja/tai myopatiaa on joskus raportoitu vaikeasti sairailta tehohoitopotilailla, joilla lihasrelaksantteja on käytetty pitkään. Useimmat näistä potilaista saivat samanaikaisesti kortikosteroideja. Näitä haittatapahtumia on raportoitu sisatrakuurin yhteydessä vain harvoin eikä syy-yhteyttä ole osoitettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Merkit ja oireet

Oleennaisia odotettavissa olevia sisatrakuurivalmisteen yliannostuksen merkkejä ovat pitkittynyt lihashalvaus ja sen seuraukset.

Hoito

On tärkeää ylläpitää keuhkotuuletusta ja valtimoveren happeuttamista, kunnes spontaani hengitys palaa riittäväälle tasolle. Nukutuksen tulee olla täydellistä, sillä tämä lääke ei heikennä tajunnan tasoa. Palautumista voidaan jouduttaa antamalla antikoliiniesteraaseja heti, kun merkkejä spontaanista palautumisesta havaitaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Vaikutusmekanismi

Sisatrakuuri on hermo-lihasliitoksen salpaaja, ATC-koodi: M03AC11

Sisatrakuuri on keskipitkävaikutteinen, ei-depolarisoiva bentsyyli-isokoliini-johdoksinen lihasrelaksantti.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliiniset tutkimukset ihmisillä ovat osoittaneet, ettei sisatrakuurin käyttöön liity annosriippuvaista histamiinin vapautumista edes 8 x ED₉₅-annoksilla.

Sisatrakuuri sitoutuu kolinergisiin reseptoreihin motorisessa päätelevyssä ja estää asetyylikoliinin vaikutusta. Tästä on seurauksena hermo-lihasliitoksessa tapahtuvan välityksen kilpaileva salpaus. Tämä vaikutus voidaan helposti kumota antikoliiniesteraaseilla (esim. neostigmiini tai edrofony).

Sisatrakuurin ED₉₅:n (annos, joka tarvitaan salpaamaan adductorpollicis-lihaksessa ulnaris-hermonstimulaation seurauksena syntyvä nykäysvaste 95-prosenttisesti) arvioidaan olevan noin 0,05 mg painokiloakohti (mg/kg) opioidi-anestesian (tiopentaali, fentanyl, midatsolaami) yhteydessä.

Sisatrakuurin ED₉₅ lapsilla halotaanianestesian yhteydessä on 0,04 mg/kg.

5.2 Farmakokineetiikka

Biotransformaatio/eliminaatio

Sisatrakuuri hajoaa elimistössä fysiologisessa pH:ssa ja lämpötilassa Hofmann-eliminaation (kemiallinen prosessi) avulla muodostaen laudanosiniä ja monokvaternaarisen akrylaattimetaboliitin. Monokvaternaarinen akrylaatti hydrolysoituu epäspesifisten plasman esteraasien avulla muodostaen monokvaternaarisen alkoholimetaboliitin. Sisatrakuurin eliminaatio on suurelta osin riippumaton elimistä, mutta maksa ja munuaiset ovat sen metaboliittien ensisijaisia poistumisteitä. Näillä metaboliiteilla ei ole hermo-lihasliitosta salpaavaa vaikutusta.

Farmakokineetiikka aikuispotilailla

Sisatrakuurin ei-kompartmentaalin farmakokineetiikka tutkitulla annosvälillä (0,1–0,2 mg/kg, ts. 2–4 x ED₉₅) on riippumaton käytetystä annoksesta.

Populaatiofarmakokineettinen mallinnus vahvistaa nämä tulokset ja laajentaa ne aina 0,4 mg/kg (8 x ED₉₅) annokseen saakka. Alla olevassa taulukossa on yhteenveto farmakokineettisistä parametreista terveille aikuisille leikkauspotilaille annettujen 0,1 ja 0,2 mg/kg sisatrakuuriannosten jälkeen.

Parametri	Keskimääraisten arvojen vaihteluväli
Puhdistuma	4,7–5,7 ml/min/kg
Jakautumistilavuus steady-state-tilassa	121–161 ml/kg
Eliminaation puoliintumisaika	22–29 min

Farmakokineetiikka iäkkäillä potilailla

Sisatrakuurin farmakokineetiikassa ei ole kliinisesti merkittäviä eroja iäkkäiden potilaiden ja nuorten aikuisten potilaiden välillä. Myös palautumisprofiili pysyy muuttumattomana.

Farmakokineetiikka potilailla, joiden munuaisten/maksan toiminta on heikentynyt

Sisatrakuurin farmakokineetiikassa ei ole kliinisesti merkittäviä eroja terminaalivaiheen munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ja terveiden aikuispotilaiden välillä. Myös palautumisprofiilit pysyvät muuttumattomina.

Farmakokineetiikka infuusioiden yhteydessä

Farmakokineetiikka sisatrakuuri-infuusioiden jälkeen on samanlainen kuin yksittäisen bolusinjektion jälkeen. Palautumisprofiili sisatrakuuri-infusion jälkeen on riippumaton infusion kestosta ja on samanlainen kuin yksittäisen bolusinjektion jälkeen.

Farmakokineetiikka tehohoitopotilailla

Sisatrakuurin farmakokineetiikka tehohoitopotilailla, jotka saavat pitkäaikaisia infuusioita on samanlainen kuin terveillä aikuisilla leikkauspotilailla, jotka saavat infuusioita tai yksittäisiä bolusinjektioita. Tehohoitopotilailla palautumisprofiili infuusioiden jälkeen on riippumaton infusion kestosta.

Metaboliittien pitoisuudet ovat korkeampia sellaisilla tehohoitopotilailla, joiden munuaisten ja/tai maksan toiminta poikkeaa normaalista (ks. kohta 4.4.). Nämä metaboliitit eivät osallistu hermo-lihasliitoksen salpaukseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Sisatrakuurilla ei ole voitu suorittaa merkittäviä akuuttia toksisuutta koskevia tutkimuksia. Toksisuuden oireiden osalta ks. kohta 4.9.

Subakuutti toksisuus:

Toistuvilla annoksilla tehdyissä kolme viikkoa kestäneissä tutkimuksissa koirilla ja apinoilla ei todettu merkkejä yhdisteeseen liittyvästä toksisuudesta.

Mutageenisuus

Sisatrakuuri ei ollut mutageeninen *in vitro*-mikrobitutkimuksissa pitoisuuksilla, jotka olivat ylimmillään 5 000 mikrogrammaa/malja.

Rotilla tehdyssä sytogeneettisessä *in vivo*-tutkimuksessa ei havaittu merkittäviä kromosomipoikkeamia subkutaanisilla annoksilla ad 4 mg/kg.

Sisatrakuuri oli mutageeninen hiiren lymfoomasolujen mutageenisuustestissä *in vitro* 40 µg/ml:n ja sitä suuremmilla pitoisuuksilla.

Yksittäinen positiivinen mutageenisuusvaste lääkkeellä, jota käytetään harvoin ja/tai lyhytaikaisesti, ei liene kliinisesti merkittävä.

Karsinogeenisuus

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

Lisääntymistoksisuus

Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty. Lisääntymistutkimukset rotilla eivät ole osoittaneet sisatrakuurilla olevan haitallisia vaikutuksia sikiönkehitykseen.

Paikallinen siedettävyys

Kaneilla tehty valtimonsisäinen tutkimus osoitti, että Cisatracurium Accordpharma -injektio on hyvin siedettyä. Lääkkeeseen liittyviä muutoksia ei havaittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentseenisulfonihappo, injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Sisatrakuuribesilaatin on osoitettu hajoavan nopeammin Ringerin laktaattiliuoksessa ja Ringerin laktaattiliuoksessa, johon on lisätty 5 % glukoosia kuin infuusionesteissä, jotka on lueteltu kohdassa 6.6.

Tästä syystä suositellaan, ettei Ringerinlaktaattiliuoksia ja Ringerin laktaattiliuoksia, joihin on lisätty 5 % glukoosia, käytetä laimentamina Cisatracurium Accordpharma –infuusionesteitä valmistettaessa.

Koska Cisatracurium Accordpharma pysyy stabiilina vain happamissa liuoksissa, sitä ei tule sekoittaa samassa ruiskussa tai antaa samanaikaisesti tai saman neulan kautta emäksisten liuosten, kuten natriumtiopentaalin, kanssa. Cisatracurium Accordpharma ei ole yhteensopiva ketorolaakkitrometamolien eikä injisoitavan propofoliemulsion kanssa.

6.3 Kesto aika

Kesto aika ennen laimentamista: 18 kuukautta.

Kesto aika laimentamisen jälkeen:

Valmisteen on osoitettu säilyvän fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina ainakin 24 tuntia 5 °C:ssa ja 25 °C:ssa (ks. kohta 6.6).

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti. Jos sitä ei käytetä heti, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysaika ei saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkkeen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Cisatracurium Accordpharma 2 mg/ml injektio/infusioneste, liuos:

2,5 ml:n lasi-injektiopullot: 5 injektiopullon laatikko

5 ml:n lasi-injektiopullot: 5 injektiopullon laatikko

10 ml:n lasi-injektiopullot: 5 injektiopullon laatikko

Cisatracurium Accordpharma 5 mg/ml injektio/infusioneste, liuos:

30 ml:n lasi-injektiopullot: 1 injektiopullon laatikko

30 ml:n lasi-injektiopullot: 5 injektiopullon laatikko

Neutraalia tyyppin I lasia, kirkas injektiopullo, jossa on bromobutyylikumitulppa ja repäisykorkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Valmiste on tarkoitettu vain kerta-antoon. Käytä vain kirkasta ja lähes väritöntä tai hieman kellertävää tai vihertävänkellertävää liuosta. Valmiste tulee tarkistaa silmämääräisesti ennen käyttöä. Valmiste on hävitettävä, jos liuoksen ulkonäössä todetaan muutoksia tai jos pakkaus on vahingoittunut.

Laimennettu Cisatracurium Accordpharma–injektio on fysikaalisesti ja kemiallisesti käyttökelpoista vähintään 24 tuntia, kun se säilytetään 5 °C–25 °C:ssa, liuoksen pitoisuus on 0,1–2 mg/ml, ja kun käytetään seuraavia infuusioliuoksia joko PVC- tai ei-PVC-pusseissa:

- Natriumkloridi-infusioneste (0,9 % m/V)
- Glukoosi-infusioneste (5 % m/V)
- Natriumkloridi-infusioneste (0,18 % m/V) + Glukoosi-infusioneste (4 % m/V)
- Natriumkloridi-infusioneste (0,45 % m/V) + Glukoosi-infusioneste (2,5 % m/V)

Koska valmiste ei sisällä antimikrobista säilytysainetta, se tulee laimentaa välittömästi ennen käyttöä, tai jos tämä ei ole mahdollista, säilyttää kohdassa 6.3 annettujen ohjeiden mukaisesti.

Sisatrakuurin on osoitettu olevan yhteensopiva seuraavien, leikkausten yhteydessä yleisesti käytettävien lääkeaineiden kanssa, kun se on sekoitettu niihin olosuhteissa, jotka simuloivat sen antamista juoksevaan i.v.-infuusioon Y-liittimen kautta: alfentaniilihydrokloridi, droperidoli, fentanyylisitraatti, midatsolaamihydrokloridi ja sufentaniilisitraatti. Kun muita lääkkeitä annetaan saman kiinteän neulan tai kanyylin kautta kuin tätä lääkevalmistetta, neula/kanyyli suositellaan huuhdeltavaksi kunkin lääkkeen välillä riittävällä määrällä sopivaa i.v.-nestettä, esim. natriumkloridi-infusionesteellä (0,9 % m/V).

Annettaessa sisatrakuuri-injektiota pieneen laskimoon, se tulee huuhdella soveltuvalla i.v.-nesteellä, esim. natriumkloridi-infusionesteellä (0,9 % m/V), kuten muutkin laskimonsisäisesti annettavat lääkkeet.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

2 mg/ml: 37409
5 mg/ml: 37410

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04.02.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.08.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cisatracurium Accordpharma 2 mg/ml, injektions-/infusionsvätska, lösning
Cisatracurium Accordpharma 5 mg/ml, injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Cisatracurium Accordpharma 2 mg/ml

1 ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 2,68 mg cisatracuriumbesylat motsvarande 2 mg cisatracurium.

En injektionsflaska med 2,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 6,7 mg cisatracuriumbesylat motsvarande 5 mg cisatracurium.

En injektionsflaska med 5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 13,4 mg cisatracuriumbesylat motsvarande 10 mg cisatracurium.

En injektionsflaska med 10 ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 26,8 mg cisatracuriumbesylat motsvarande 20 mg cisatracurium.

Cisatracurium Accordpharma 5 mg/ml

1 ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 6,70 mg cisatracuriumbesylat motsvarande 5 mg cisatracurium.

En injektionsflaska med 30 ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 201 mg cisatracuriumbesylat motsvarande 150 mg cisatracurium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Färglös till svagt gul/gulgrön lösning. Praktiskt taget fri från synliga partiklar, pH 3.0-5.0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

Cisatracurium Accordpharma är en icke-depolariserande neuromuskulär blockerare med medellång effektduration, avsedd för intravenös administrering.

4.1 Terapeutiska indikationer

Cisatracurium Accordpharma har indikation för användning vid kirurgiska ingrepp och andra procedurer av vuxna och barn från och med 1 månads ålder. Cisatracurium Accordpharma är också indicerat för användning hos vuxna som behöver intensivvård. Cisatracurium Accordpharma kan användas som adjuvans till narkos eller till sedering under intensivvård för att relaxera skelettmuskulatur, samt för att underlätta endotrakeal intubation och mekanisk ventilation.

4.2 Dosering och administreringsätt

Cisatracurium Accordpharma bör endast administreras av, eller under överinseende av, anestesilog eller annan kliniker med god kännedom om användning och effekter av neuromuskulärt blockerande

medel. Utrustning för endotrakeal intubation samt upprätthållande av lungventilation och adekvat arteriell syresättning måste finnas tillgänglig.

Observera att Cisatracurium Accordpharma inte bör blandas i samma spruta eller ges samtidigt via samma kanyl som propofol injektionsemulsion eller alkaliska lösningar som t ex tiopentalnatrium (se avsnitt 6.2).

Cisatracurium Accordpharma innehåller inga antibakteriella konserveringsmedel och är avsett för enskild patient.

Övervakning

Liksom vid användning av neuromuskulärt blockerande medel bör den neuromuskulära funktionen övervakas vid användning av Cisatracurium Accordpharma så att dosbehovet kan individanpassas.

Intravenös bolusinjektion

Dosering till vuxna

Endotrakeal intubering Rekommenderad dos Cisatracurium Accordpharma för intubering av vuxna är 0,15 mg/kg (kroppsvikt). Denna dos ger goda till utmärkta betingelser för intubation 120 sekunder efter administrering av Cisatracurium Accordpharma efter induktion av narkos med propofol.

Högre doser ger snabbare tillslag av neuromuskulär blockad.

Tabell 1 sammanfattar farmakodynamiska medelvärden vid administrering av Cisatracurium i dosintervallet 0,1 till 0,4 mg/kg (kroppsvikt) till friska vuxna i samband med opioid- (tiopental/fentanyl/midazolam) eller propofolanestesi.

Tabell 1: Medel farmakodynamiska data vid olika doser av cisatracurium

Initial dos Cisatracurium mg/kg (kroppsvikt)	Typ av anestesi	Tid till 90 % T ₁ *-blockad (minuter)	Tid till maximal T ₁ *-blockad (minuter)	Tid till 25 % spontan T ₁ *-återhämtning (minuter)
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: Single Twitch-respons samt första komponenten av Train-of-Four-respons hos adductor pollicis-muskeln efter supramaximal elektrisk stimulering av ulnarnerven.

Enfluran- och isoflurananestesi kan ge upp till 15 % längre kliniskt adekvat effektduration av en inledande dos cisatracurium.

Underhållsdosering: Den neuromuskulära blockaden kan förlängas med underhållsdosering av cisatracurium. En dos om 0,03 mg/kg (kroppsvikt) förlänger den kliniskt adekvata neuromuskulära blockaden med cirka 20 minuter under opioid- och propofolanestesi.

Ytterligare underhållsdoser ger inte progressiv förlängning av effektdurationen.

Spontan återhämtning: Så snart spontan återhämtning från den neuromuskulära blockaden kommit igång är hastigheten oberoende av den givna dosen cisatracurium. Under opioid- och propofolanestesi är mediantiden från 25 till 75 % och från 5 till 95 % återhämtning cirka 13 respektive 30 minuter.

Reversering: Den neuromuskulära blockad som erhålls med cisatracurium kan snabbt hävas med standarddoserna av kolinesterashämmare. Genomsnittstiderna från 25 till 75 % återhämtning och till full

klinisk återhämtning ($T_4:T_1$ -kvot $\geq 0,7$) är cirka 4 respektive 9 minuter efter administrering av reverserande läkemedel vid ett medelvärde av 10 % T_1 -återhämtning.

Dosering till barn

Endotrakeal intubering (barn från 1 månad till 12 år): Liksom för vuxna är den rekommenderade dosen Cisatracurium Accordpharma för intubering 0,15 mg/kg (kroppsvikt), snabbt administrerad under 5 till 10 sekunder. Denna dos ger goda till utmärkta betingelser för endotrakeal intubering 120 sekunder efter administrering av Cisatracurium. Farmakodynamiska data för denna dos återges i tabellerna nedan.

Cisatracurium har inte studerats med avseende på intubering av barn i ASA-klass III-IV. Det finns begränsade data från användning av Cisatracurium till barn under 2 år som genomgår långvarig och/eller omfattande operation.

Hos barn i åldern 1 månad till 12 år har Cisatracurium kortare kliniskt adekvat effektduration och snabbare spontan återhämtningsprofil än vad som observerats hos vuxna under motsvarande anestesiförhållanden. Smärre skillnader i den farmakodynamiska profilen sågs mellan åldersgrupperna 1 till 11 månader och 1 till 12 år; dessa sammanfattas i tabellerna 2 och 3.

Tabell 2: Barn 1 till 11 månader

Dos Cisatracurium mg/kg (kroppsvikt)	Typ av anestesi	Tid till 90 % blockad (minuter)	Tid till maximal blockad (minuter)	Tid till 25 % spontan T_1 -återhämtning (minuter)
0,15	Halotan	1,4	2,0	52
0,15	Opioid	1,4	1,9	47

Tabell 3: Barn 1 till 12 år

Dos Cisatracurium mg/kg (kroppsvikt)	Typ av anestesi	Tid till 90 % blockad (minuter)	Tid till maximal blockad (minuter)	Tid till 25 % spontan T_1 -återhämtning (minuter)
0,15	Halotan	2,3	3,0	43
0,15	Opioid	2,6	3,6	38

Om Cisatracurium inte behövs vid intubering: En lägre dos än 0,15 mg/kg kan ges. Farmakodynamiska data för doserna 0,08 och 0,1 mg/kg till barn i åldern 2 till 12 år återges i tabellen 4:

Tabell 4: Barn 2 till 12 år

Dos Cisatracurium mg/kg (kroppsvikt)	Typ av anestesi	Tid till 90 % blockad (minuter)	Tid till maximal blockad (minuter)	Tid till 25 % spontan T_1 -återhämtning (minuter)
0,08	Halotan	1,7	2,5	31
0,1	Opioid	1,7	2,8	28

Administrering av Cisatracurium efter suxameton har inte studerats på barn (se avsnitt 4.5).

Halotan kan förväntas ge upp till 20 % förlängning av den kliniskt adekvata effektdurationen hos Cisatracurium. Information saknas rörande användning av Cisatracurium till barn under anestesi med

andra halogenerade fluorkolväte-anestetika, men dessa medel kan också förväntas ge förlängning av den kliniskt adekvata effektdurationen hos Cisatracurium.

Underhållsdosering (barn 2 till 12 år): Den neuromuskulära blockaden kan förlängas med underhållsdosering av cisatrakurium. Hos barn i åldern 2 till 12 år ger en dos om 0,02 mg/kg (kroppsvikt) cirka 9 minuters förlängning av kliniskt adekvat neuromuskulär blockad under halotananestesi. Upprepade underhållsdoser ger inte progressiv förlängning av effektdurationen.

Det finns inte tillräckligt med data för att ge specifika rekommendationer för underhållsdosering till barn under 2 år. Dock tyder ytterst begränsade data från kliniska studier på barn under 2 år på att en underhållsdos på 0,03 mg/kg kan förlänga kliniskt adekvat neuromuskulär blockad med upp till 25 minuter under opioidanestesi.

Spontan återhämtning: Så snart återhämtning från den neuromuskulära blockaden kommit igång är hastigheten oberoende av den givna dosen cisatrakurium. Under opioid- och halotananestesi är mediantiderna från 25 till 75 % och från 5 till 95 % återhämtning cirka 11 respektive 28 minuter.

Reversering: Den neuromuskulära blockaden som erhålls med cisatrakurium kan snabbt hävas med standarddoser av kolinesterashämmare. Genomsnittstiderna från 25 till 75 % återhämtning och till full klinisk återhämtning ($T_4:T_1$ -kvot $\geq 0,7$) är cirka 2 respektive 5 minuter efter administrering av reverserande läkemedel vid ett medelvärde på 13 % T_1 -återhämtning.

Administrering som intravenös infusion

Vuxna och barn 2 till 12 år

Upprätthållande av neuromuskulär blockad kan åstadkommas genom att ge Cisatracurium som infusion. En initial infusionshastighet om 3 mikrogram/kg (kroppsvikt)/min (0,18 mg/kg/timme) rekommenderas för att upprätthålla 89 till 99 % T_1 -blockad efter tecken på spontan återhämtning. Efter en initial stabiliseringsperiod för blockaden bör en infusionshastighet om 1 till 2 mikrogram/kg (kroppsvikt)/min (0,06 till 0,12 mg/kg/timme) vara tillräcklig för att bibehålla neuromuskulär blockad på denna nivå hos flertalet patienter.

Minskning av infusionshastigheten med upp till 40 % kan bli nödvändig om Cisatracurium ges under isofluran- eller enflurananestesi (se avsnitt 4.5).

Infusionshastigheten är beroende av koncentrationen cisatrakurium i infusionsvätskan, önskad grad av neuromuskulär blockad samt patientens kroppsvikt. Tabell 5 ger riktlinjer för infusion av utspädd Cisatracurium Accordpharma.

Tabell 5: Cisatracurium Accordpharma 2 mg/ml infusionshastighet

Patient (kroppsvikt) (kg)	Dos (mikrogram/kg/min)				Infusions hastighet
	1,0	1,5	2,0	3,0	
20	0,6	0,9	1,2	1,8	ml/tim
70	2,1	3,2	4,2	6,3	ml/tim
100	3,0	4,5	6,0	9,0	ml/tim

Kontinuerlig infusion av Cisatracurium Accordpharma vid steady state har inte relaterats till varken progressiv ökning eller minskning av neuromuskulär blockad.

Spontan återhämtning från neuromuskulär blockad efter avslutad infusion av Cisatracurium Accordpharma sker i en takt som är jämförbar med den som ses efter enstaka bolusinjektion.

Dosering till nyfödda barn (yngre än 1 månad)

Behandling av nyfödda med Cisatracurium Accordpharma rekommenderas inte eftersom inga studier gjorts i denna patientgrupp.

Dosering till äldre patienter

Ingen dosjustering är nödvändig till äldre patienter. Den farmakodynamiska profilen hos Cisatracurium Accordpharma hos dessa patienter är likartad den hos yngre vuxna patienter, men i likhet med andra neuromuskulärt blockerande medel kan effekten sätta in något långsammare.

Dosering till patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med njursvikt. Den farmakodynamiska profilen hos Cisatracurium Accordpharma hos dessa patienter är likartad den hos patienter med normal njurfunktion, men effekten kan sätta in något långsammare.

Dosering till patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med terminal leversvikt. Den farmakodynamiska profilen hos Cisatracurium Accordpharma hos dessa patienter är likartad den hos patienter med normal leverfunktion, men effekten kan sätta in något snabbare.

Dosering till patienter med kardiovaskulär sjukdom

När Cisatracurium Accordpharma ges som snabb bolusinjektion (under 5-10 sekunder) till vuxna patienter med allvarlig hjärtkärlsjukdom (New York Heart Association klass I-III) som genomgår bypassoperation av koronarkärlen har Cisatracurium inte gett upphov till några kardiovaskulära effekter av klinisk betydelse vid någon av de doser som studerats (upp till 0,4 mg/kg (8 x ED₉₅)). Erfarenheten av doser över 0,3 mg/kg till dessa patienter är dock begränsad.

Cisatracurium har inte studerats på barn som genomgår hjärtoperation.

Dosering till intensivvårdspatienter

Cisatracurium kan ges som bolusinjektion och/eller infusion till vuxna patienter under intensivvård.

En initial infusionshastighet för Cisatracurium Accordpharma om 3 mikrogram/kg (kroppsvikt)/min (0,18 mg/kg/timme) rekommenderas till vuxna intensivvårdspatienter. Det kan föreligga stor variation mellan olika patienters dosbehov och dessa kan öka eller minska över tid. I de kliniska studierna var medelinfusionshastigheten 3 mikrogram/kg/min (intervall: 0,5 till 10,2 mikrogram/kg [kroppsvikt]/min eller 0,03 till 0,6 mg/kg/timme). Tabell 6 ger riktlinjer för leverans av utspädd Cisatracurium Accordpharma (5 mg/ml) injektion.

Mediantiden till fullständig spontan återhämtning efter långtidsinfusion (upp till 6 dagar) av Cisatracurium Accordpharma till intensivvårdspatienter var cirka 50 minuter.

Tabell 6: Cisatracurium Accordpharma 5 mg/ml infusionshastighet

Patient (kroppsvikt) (kg)	Dos (mikrogram/kg/min)				Infusionshastighet
	1,0	1,5	2,0	3,0	
70	0,8	1,2	1,7	2,5	ml/tim
100	1,2	1,8	2,4	3,6	ml/tim

Återhämtningsprofilen efter infusion av Cisatracurium Accordpharma till intensivvårdspatienter är oberoende av infusionstidens längd.

4.3 Kontraindikationer

Cisatracurium Accordpharma är kontraindicerat till patienter som är överkänsliga mot cisatracurium, atracurium eller bensensulfonsyra.

4.4 Varningar och försiktighet

Produkt-specifika noteringar

Cisatrakurium förlamar andningsmuskulatur liksom annan skelettmuskulatur, men har inte någon känd effekt på medvetande eller smärtröskel. Cisatracurium Accordpharma bör endast administreras av, eller under överinseende av, anestesilog eller annan kliniker med god kännedom om användning och effekter av neuromuskulärt blockerande medel. Utrustning för endotrakeal intubering samt upprätthållande av lungventilation och adekvat arteriell syresättning måste finnas tillgänglig.

Stor försiktighet bör iaktas när Cisatracurium Accordpharma ges till patienter som har visat tecken på överkänslighet mot andra neuromuskulärt blockerande medel eftersom höga nivåer av korsöverkänslighet (över 50 %) mellan olika sådana medel har rapporterats (se avsnitt 4.3).

Cisatrakurium har inte någon påtaglig vagolytisk eller ganglieblockerande effekt. Således har Cisatracurium Accordpharma inte någon kliniskt betydelsefull effekt på hjärtfrekvensen och motverkar därför inte den bradykardi som orsakas av många anestetika eller av vagusstimulering under kirurgi.

Patienter med myastenia gravis eller andra typer av neuromuskulära sjukdomar har visat uttalad känslighet för icke-depolariserande blockerare. En initialdos icke överstigande 0,02 mg/kg Cisatracurium Accordpharma rekommenderas till dessa patienter.

Svåra syra/bas- och/eller elektrolytrubbningar kan öka eller minska patientens känslighet för neuromuskulärt blockerande medel.

Information saknas angående användning av Cisatracurium till nyfödda barn under en månads ålder eftersom inga studier gjorts i denna patientgrupp.

Cisatracurium har inte studerats hos patienter som tidigare drabbats av malign hypertermi. Studier på hypertermikänsliga grisar har visat att cisatrakurium inte utlöser detta syndrom.

Inga studier har utförts med cisatrakurium under kirurgi vid inducerad hypotermi (25 till 28°C). I likhet med övriga neuromuskulärt blockerande medel kan den infusionshastighet som krävs för att bibehålla adekvat relaxation för kirurgi under dessa förhållanden förväntas vara väsentligt reducerad.

Cisatracurium har inte studerats hos brännskadade patienter; i likhet med andra icke-depolariserande neuromuskulära blockerare bör emellertid eventuellt behov av högre doser och kortare verkningsstid beaktas om Cisatracurium ges till sådana patienter.

Cisatracurium Accordpharma är hypotont och får inte ges via samma infart som blodtransfusion.

Intensivvårdspatienter

Vid administrering av höga doser till laboratoriedjur har laudanosin, en metabolit till cisatrakurium och atrakurium, satts i samband med övergående hypotoni och hos några djurslag med cerebrala exciterande effekter. Hos de känsligaste djurarterna uppträdde dessa effekter vid plasmakoncentrationer av laudanosin som motsvarar de koncentrationer som uppmätts hos vissa intensivvårdspatienter efter långvarig infusion av atrakurium.

Eftersom cisatrakurium kräver lägre infusionshastighet, är plasmakoncentrationen av laudanosin cirka en tredjedel av den koncentration som uppnås efter infusion med atrakurium.

Enstaka rapporter föreligger om kramper hos intensivvårdspatienter som fått atrakurium och andra medel. Dessa patienter har vanligen haft ett eller flera sjukdomstillstånd som varit predisponerande för kramper (t ex skalltrauma, hypoxisk encefalopati, hjärnödem, virusencefalit eller uremi). Något kausalsamband med laudanosin har inte kunnat fastställas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Många läkemedel har visat sig inverka på effektgrad och/eller -duration hos icke-depolariserande neuromuskulära blockerare, enligt följande:

Förstärkt effekt:

Ökad effekt ses med anestetika såsom enfluran, isofluran, halotan (se avsnitt 4.2) och ketamin; andra icke-depolariserande neuromuskulära blockerare eller andra läkemedel såsom antibiotika (t ex aminoglykosider, polymyxiner, spektinomycin, tetracykliner, linkomycin och klindamycin) antiarytmika (inkl propranolol, kalciumantagonister, lidokain, prokainamid och kinidin), diuretika (t ex furosemid och möjligen även tiazider, mannitol och acetazolamid), magnesium- och litiumsalter samt ganglieblockerande medel (trimetafan, hexametonium).

I sällsynta fall kan vissa läkemedel förvärra eller utlösa latent myastenia gravis eller direkt utlösa ett myasteniskt syndrom; resultatet av detta är ökad känslighet för icke-depolariserande neuromuskulär blockad. Sådana läkemedel innefattar olika antibiotika, beta-blockerare (propranolol, oxprenolol), antiarytmika (prokainamid, kinidin), antireumatika (klorokin, d-penicillamin), trimetafan, klorpromazin, steroider, fenytoin och litium.

Administrering av suxameton för att förlänga effekten av icke-depolariserande neuromuskulär blockad kan ge upphov till en långvarig komplex blockad som kan vara svår att reversera med kolinesterashämmare.

Minskad effekt:

Minskad effekt ses vid tidigare kronisk administrering av fenytoin eller karbamazepin.

Behandling med kolinesterashämmare som ofta används vid behandling av Alzheimers sjukdom, t ex donepezil, kan förkorta effektdurationen och sänka graden av neuromuskulär blockad med cisatrakurium.

Ingen effekt:

Föregående administrering av suxameton påverkar inte durationen av neuromuskulär blockad av Cisatracurium Accordpharma givet som bolusinjektion; inte heller krävs någon justering av infusionshastigheten.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Tillförlitliga data från behandling av gravida kvinnor med Cisatracurium Accordpharma saknas. Data från djurstudier är ofullständiga med avseende på effekter under graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning och postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken hos människa är inte känd.

Cisatracurium bör inte användas under graviditet.

Amning

Uppgift saknas om cisatrakurium och/eller dess metaboliter passerar över i modersmjölk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. På grund av den korta halveringstiden bör påverkan på det ammade barnet inte förväntas om modern startar om amningen efter att substansens effekter har avklingat. Som en försiktighetsåtgärd ska amningen avbrytas under behandlingen och det

rekommenderas att man avstår från nästa amning under fem halveringstider för cisatracurium, dvs i cirka 3 timmar efter den sista dosen eller avslutad infusion av cisatracurium.

Fertilitet

Fertilitetsstudier har inte utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Detta försiktighetsmått är inte relevant för användning av Cisatracurium Accordpharma. All användning av Cisatracurium Accordpharma sker i kombination med ett narkosläkemedel, och därför gäller sedvanliga försiktighetsmått för allmän anestesi.

4.8 Biverkningar

Data från poolade interna kliniska studier har använts för att bestämma förekomsten av mycket vanliga till sällsynta biverkningar.

Frekvensintervallen definieras enligt följande:

mycket vanliga ($\geq 1/10$),
vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$),
mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$),
sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$),
mycket sällsynta ($< 1/10\,000$),

DATA FRÅN KLINISKA STUDIER

Hjärtat

Vanliga Bradykardi

Blodkärl

Vanliga Hypotoni
Mindre vanliga Kutana värmevallningar

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga Bronkospasm

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga Hudutslag

DATA EFTER MARKNADSGODKÄNNANDE

Immunsystemet

Mycket sällsynta Anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock

Anafylaktiska reaktioner av varierande svårighetsgrad har observerats efter tillförsel av läkemedel för neuromuskulär blockad, inklusive anafylaktisk chock. Allvarliga anafylaktiska reaktioner har i mycket sällsynta fall rapporterats hos patienter som fått Cisatracurium Accordpharma i kombination med ett eller flera anestetika.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mycket sällsynta Myopati, muskelsvaghet

Det finns några rapporter om muskelsvaghet och/eller myopati efter långvarig användning av muskelrelaxans hos svårt sjuka intensivvårdspatienter. De flesta patienter fick samtidig behandling med

kortikosteroider. Dessa tillstånd är ovanliga vid behandling med Cisatracurium och något kausalsamband har inte kunnat fastställas.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

Långvarig muskelparalys och dess konsekvenser kan förväntas bli huvudsakliga symtom på överdosering av Cisatracurium.

Behandling

Det är av största vikt att upprätthålla lungventilation och arteriell syresättning till dess att adekvat spontanandning återkommer. Fullständig sedering erfordras då medvetandet inte nedsätts av Cisatracurium Accordpharma. Återhämtningen kan påskyndas genom administrering av kolinesterashämmare så snart tecken på spontan återhämtning blir märkbara.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Verkningsmekanism

Cisatracurium är en neuromuskulär blockerare, ATC-kod: M03A C11.

Cisatracurium är ett icke-depolariserande skelettmuskelrelaxans av bensylisokinolintyp med medellång effektduration.

Farmakodynamisk effekt

Kliniska studier har visat att Cisatracurium inte ger upphov till dosberoende histaminfrisättning i doser upp till 8 x ED₉₅.

Cisatracurium binder till kolinerga receptorer på den motoriska ändplattan, vilket antagoniserar effekten av acetylkolin och resulterar i en kompetitiv blockad av neuromuskulär impulsöverföring. Denna effekt kan snabbt reverseras av kolinesterashämmande medel såsom neostigmin eller edrofonium.

ED₉₅ (den dos som erfordras för att uppnå 95 % hämning av muskelryckning i adductor pollicis vid stimulering av ulnarnerven) för cisatracurium uppskattas vara 0,05 mg/kg kroppsvikt under opioidanestesi (tiopental/fentanyl/midazolam).

ED₉₅ för cisatracurium hos barn under halotananestesi är 0,04 mg/kg.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Metabolism/Eliminering

Nedbrytningen av cisatrakurium i kroppen sker vid fysiologisk pH och temperatur genom Hofmann-elimination (en kemisk process) varvid laudanosin och den monokvartära akrylatmetaboliten bildas. Den monokvartära akrylatmetaboliten hydrolyseras genom inverkan av ospecifika plasmaesteraser till en monokvartär alkoholmetabolit. Eliminationen av cisatrakurium är i huvudsak oberoende av organfunktion men lever och njurar är primära eliminationsvägar för metaboliterna. Dessa metaboliter saknar neuromuskulärt blockerande aktivitet.

Farmakokinetik hos vuxna

Non-compartmentkinetiken för cisatrakurium är oberoende av dosen inom det intervall som studerats (0,1 till 0,2 mg/kg, dvs 2 till 4 x ED₉₅).

Populationskinetiska modeller bekräftar detta och medger extrapolering av intervallet upp till 0,4 mg/kg (8 x ED₉₅). Farmakokinetiska parametrar efter doser om 0,1 och 0,2 mg/kg Cisatracurium givna till i övrigt friska kirurgipatienter sammanfattas i nedanstående tabell.

Parameter	Medelvärdesintervall
Clearance	4,7 till 5,7 ml/min/kg
Distributionsvolym vid steady state	121 till 161 ml/kg
Halveringstid, eliminationsfas	22 till 29 min

Farmakokinetik hos äldre patienter

Det föreligger inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetiken för cisatrakurium mellan äldre och yngre vuxna patienter. Även återhämtningsprofilen är densamma.

Farmakokinetik hos patienter med nedsatt njur-/leverfunktion

Det föreligger inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetiken för cisatrakurium mellan patienter med terminal njur- eller leversvikt och i övrigt friska vuxna patienter. Även återhämtningsprofilen är oförändrad.

Farmakokinetik under infusion

Farmakokinetiken vid infusion av Cisatracurium är likartad den efter bolusinjektion. Återhämtningsprofilen efter infusion av Cisatracurium är oberoende av infusionens duration och är likartad den efter bolusinjektion.

Farmakokinetik hos intensivvårdspatienter

Farmakokinetiken för cisatrakurium hos intensivvårdspatienter som behandlas med infusioner under lång tid är likartad den hos i övrigt friska kirurgipatienter som får infusion eller bolusinjektion. Återhämtningsprofilen efter infusion av Cisatracurium till intensivvårdspatienter är oberoende av infusionens duration.

Koncentrationen av metaboliter är högre hos intensivvårdspatienter med onormal njur- och/eller leverfunktion (se avsnitt 4.4). Dessa metaboliter bidrar inte till neuromuskulär blockad.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akuttoxicitet

Meningsfulla akutstudier med cisatrakurium har inte varit möjliga att genomföra. Beträffande toxicitetssymtom, se avsnitt 4.9.

Subakut toxicitet:

Studier med upprepad administrering till hund och apa under tre veckor påvisade inga substansrelaterade toxiska fynd.

Mutagenicitet

Cisatrakurium var inte mutagent i ett mikrobiellt *in vitro*-test i koncentrationer upp till 5 000 mikrogram/platta.

I en cytogenetisk *in vivo*-studie på råtta sågs inga väsentliga kromosomabnormaliteter vid subkutana doser upp till 4 mg/kg.

Cisatrakurium var mutagent i ett muslymfomcellsystem *in vitro* vid koncentrationer om 40 mikrogram/ml och däröver.

Den kliniska betydelsen av ett enstaka positivt utslag i mutagentestningen av ett läkemedel för användning i enstaka doser och/eller under kort tid kan ifrågasättas.

Karcinogenicitet

Karcinogenitetsstudier har inte utförts.

Reproduktionstoxikologi

Fertilitetsstudier har inte utförts. Reproduktionsstudier på råtta har inte visat på någon negativ effekt av cisatrakurium på fosterutveckling.

Lokal tolerans

Resultaten från en intraarteriell studie på kanin visade att cisatrakurium tolereras väl och inga läkemedelsrelaterade förändringar sågs.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensensulfonsyralösning, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Nedbrytning av cisatrakuriumbesylat har visats ske snabbare i Ringer-laktat med dextros 5 % samt i Ringer-laktat än i de infusionslösningar som anges i avsnitt 6.6.

Därför rekommenderas att Ringer-laktat med dextros 5 % och Ringer-laktat inte används för beredning av infusioner av Cisatrakurium.

Eftersom Cisatrakurium endast är stabilt i sura lösningar bör det inte blandas i samma spruta eller administreras samtidigt genom samma kanyl som alkaliska lösningar, t ex tiopentalnatrium. Cisatrakurium är inte kompatibelt med ketorolac-trometamol eller propofol injektionsemulsion.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet före spädning 18 månader.

Hållbarhet hos det utspädda läkemedlet.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats i minst 24 timmar vid förvaring vid 5°C och 25°C (se avsnitt 6.6)

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv skall produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2 till 8°C.

6.4 Särskilda förvarningsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2-8°C). Får inte frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för utspädd lösning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cisatracurium Accordpharma 2 mg/ml injektionsvätska, lösning

2,5 ml i injektionsflaska (glas): kartong med 5 injektionsflaskor

5 ml i injektionsflaska (glas): kartong med 5 injektionsflaskor

10 ml i injektionsflaska (glas): kartong med 5 injektionsflaskor

Cisatracurium Accordpharma 5 mg/ml injektionsvätska, lösning

30 ml i injektionsflaska (glas): kartong med 1 injektionsflaska

30 ml i injektionsflaska (glas): kartong med 5 injektionsflaskor

Injektionsflaska av ofärgat neutralglas typ 1 med bromobutylgummipropp och avtagbar kapsyl.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Denna produkt är avsedd för engångsbruk. Använd endast klar och nästan färglös till svagt gul/gulgrön lösning. Produkten skall okulärbesiktigas före användning, och om utseendet har förändrats eller behållaren är skadad måste produkten kasseras.

Utspätt Cisatracurium är kemiskt och fysikaliskt stabilt under minst 24 timmar vid 5°C och 25°C i koncentrationer mellan 0,1 och 2 mg/ml i följande infusionslösningar i antingen PVC- eller polypropylenbehållare:

Natriumklorid (0,9 % vikt /volym) för intravenös infusion.

Glukos (5 % vikt /volym) för intravenös infusion.

Natriumklorid (0,18 % vikt /volym) och glukos (4 % vikt/volym) för intravenös infusion.

Natriumklorid (0,45 % vikt /volym) och glukos (2,5 % vikt/volym) för intravenös infusion.

Eftersom produkten inte innehåller konserveringsmedel bör spädning ske omedelbart före bruk; alternativt, om detta inte är möjligt, kan lösningen förvaras enligt föreskrifterna i avsnitt 6.3.

Cisatracurium har visats vara kompatibelt med följande i kirurgiska sammanhang vanliga läkemedel, när de ges i blandning under simulerad administrering som kontinuerlig intravenös infusion via portkanyl: alfentanilhydroklorid, droperidol, fentanylcitrat, midazolamhydroklorid och sufentanilcitrat. När andra läkemedel ges via samma infartskanyl eller venkateter som Cisatracurium rekommenderas spolning av kanylen/katetern med lämplig infusionslösning i adekvat mängd, t ex natriumklorid för intravenös infusion (0,9% vikt/volym), mellan respektive medel.

I likhet med andra läkemedel som administreras intravenöst och när en liten ven valts för injektionen, bör Cisatracurium sköljas in med hjälp av lämplig infusionslösning, t ex natriumklorid för intravenös infusion (0,9% vikt/volym).

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 mg/ml: 37409
5 mg/ml: 37410

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 04.02.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.08.2023