

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cisatracurium Accord 2 mg/ml injektio/infuusioneste, liuos
Cisatracurium Accord 5 mg/ml injektio/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 2,68 mg sisatrakuuribesilaattia vastaten 2 mg sisatrakuuria.

- Yksi 2,5 ml:n injektiopullo sisältää 5 mg sisatrakuuria.
- Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 10 mg sisatrakuuria.
- Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 20 mg sisatrakuuria.
- Yksi 25 ml:n injektiopullo sisältää 50 mg sisatrakuuria

Yksi millilitra sisältää 6,70 mg sisatrakuuribesilaattia vastaten 5 mg sisatrakuuria

- Yksi 30 ml:n injektiopullo sisältää 150 mg sisatrakuuria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio/infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön, hieman kellertävä tai vihertäväkellertävä liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

Sisatrakuuri on keskipitkävaikutteinen, ei-depolarisoiva hermo-lihasliitoksen salpaaja laskimonsisäiseen käyttöön.

4.1 Käyttöaiheet

Cisatracurium Accord on tarkoitettu käytettäväksi aikuisille ja yli kuukauden ikäisille lapsille kirurgisissa ja muissa toimenpiteissä. Cisatracurium Accord on myös tarkoitettu käytettäväksi aikuisille, jotka tarvitsevat tehohoitoa. Sitä voidaan käyttää yleisanestesian lisänä tai sedaatioon tehohoitoyksikössä luustolihassten relaksaation aikaansaamiseksi ja trakeaalisen intubaation ja mekaanisen ventilaation helpottamiseksi.

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

Tämä lääkevalmiste ei sisällä antimikrobisia säilytysaineita ja yksi injektiopullo on tarkoitettu käytettäväksi yhdelle potilaalle.

Monitorointi

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

Käyttö laskimonsisäisenä bolusinjektiona

Aikuiset

Trakeaalinen intubaatio. Suositeltu Cisatracurium Accord-intubaatioannos aikuisille on 0,15 mg painokiloa kohti (mg/kg). Tällä annoksella saatiin aikaan hyvät tai erinomaiset intubaatio-olosuhteet 120 sekunnissa kun sisatracuriumia 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

Sisatracuriumin aloitusannos (mg/kg)	Anestesiamuoto	Aika 90-prosenttiseen T ₁ *-suppressioon (min)	Aika maksimaaliseen T ₁ *-suppressioon (min)	Aika T ₁ *-vasteen spontaaniin palautumiseen 25%:iin (min)
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 adductor pollicis-lihaksen TOF-vasteen ensimmäinen komponentti ulnarishermon supramaksimaalisen sähköisen stimulaation jälkeen.

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

Ylläpito. Hermo-lihasliitoksen salpausta voidaan pidentää Cisatracurium Accord -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 Cisatracurium Accord -annoksesta. Opioidi- tai propofolianestesiassa keskimääräinen palautumisaika 25%:sta 75 %:iin on noin 13 minuuttia ja 5 %:sta 95 %:iin noin 30 minuuttia.

Vaikutuksen kumoaminen. Cisatracurium Accord -valmistellä aikaansaatu hermo-lihasliitoksen salpaus voidaan helposti kumota tavanomaisilla annoksilla antikoliinistereaseja. Keskimääräinen palautumisaika 25 %:sta 75 %:iin on noin 4 minuuttia ja täydelliseen kliiniseen palautumiseen (T₄:T₁≥0,7) noin 9 minuuttia, kun vaikutuksen kumoavaa ainetta käytetään T₁-palautumisen ollessa keskimäärin 10 %.

Annostus pediatriassa potilailla

Trakeaalinen intubaatio (1 kuukauden–12 vuoden ikäiset pediatriiset potilaat): Kuten aikuisille, suositeltu Cisatracurium Accord-intubaatioannos on 0,15 mg painokiloa kohti (mg/kg) annettuna nopeana 5–10 sekuntia kestävässä injektiona. Tämä annos saa aikaan hyvät tai erinomaiset olosuhteet

trakeaalista intubaatiota varten 120 sekunnissa sisatrakuuri-injektion antamisesta. Tätä annosta koskevat farmakodynaamiset tiedot on esitetty taulukoissa 2, 3 ja 4.

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 kliinisesti 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 yhteenvedona taulukoissa 2 ja 3.

Taulukko 2: Pediatriiset potilaat (1–11 kuukauden ikäiset)

Sisatrakuuriannos (mg/kg)	Anestesiaamuoto	Aika 90-prosenttiseen suppressioon (min)	Aika maksimaaliseen suppressioon (min)	Aika T ₁ -vasteen spontaaniin palautumiseen 25 %:iin (min)
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)	Anestesiaamuoto	Aika 90-prosenttiseen suppressioon (min)	Aika maksimaaliseen suppressioon (min)	Aika T ₁ -vasteen spontaaniin palautumiseen 25 %:iin (min)
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: Pediatriiset potilaat (2–12-vuotiaat)

Sisatrakuuriannos (mg/kg)	Anestesiaamuoto	Aika 90-prosenttiseen suppressioon (min)	Aika maksimaaliseen suppressioon (min)	Aika T ₁ -vasteen spontaaniin palautumiseen 25 %:iin (min)
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 Cisatracurium Accord -annoksen kliinisesti tehokasta vaikutusaikaa jopa 20 %. Tietoa ei ole saatavilla sisatrakuurin käytöstä lapsilla muiden halogenoitujen fluorohiilianesteettien kanssa, mutta myös näiden aineiden voidaan olettaa pidentävän Cisatracurium Accord -annoksen kliinisesti tehokasta vaikutusaikaa.

Ylläpito (2–12-vuotiaat pediatriiset potilaat). Hermo-lihasliitoksen salpauksen kesto voidaan pidentää Cisatracurium Accord -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 aiheutta 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 Cisatracurium Accord -annoksesta. Opioidi- tai halotaanianestesiassa keskimääräinen palautumisaika 25 %:sta 75 %:iin on noin 11 minuuttia ja 5 %:sta 95 %:iin noin 28 minuuttia.

Vaikutuksen kumoaminen. Cisatracurium Accord –valmisteella aikaansaatu hermo-lihasliitoksen salpaus voidaan helposti kumota käyttämällä tavanomaisia annoksia antikoliinistereaseja. 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

Aikuiset ja 2-12-vuotiaat lapset

Hermo-lihasliitoksen salpausta voidaan pitää yllä Cisatracurium Accord-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 Cisatracurium Accord-valmistetta annetaan isofluraani- tai enfluraanianestesian aikana (ks. kohta 4.5).

Infuusionopeus on riippuvainen infuusionesteen sisatrankuuriipitoisuudesta, halutusta hermo-lihasliitoksen salpauksen asteesta ja potilaan painosta. Taulukossa 5 on suuntaviivat laimentamattoman Cisatracurium Accord -valmisteen antamiselle.

Taulukko 5: Cisatracurium Accord 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 Cisatracurium Accord -infuusio ei johda hermo-lihasliitoksen salpauksen progressiiviseen lisääntymiseen tai vähenemiseen.

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

Annostus vastasyntyneillä (alle 1 kuukauden ikäisillä)

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

Annostus iäkkäillä potilailla

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

Annostus potilailla, joiden munuaistoiminta 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)].

Taulukossa 6 on esitetty suuntaviivat laimentamattoman Cisatracurium Accord 5 mg/ml –valmisteen antamiselle.

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

Taulukko 6: Cisatracurium Accord 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 Cisatracurium Accord -infuusioiden jälkeen ei ole riippuvainen infuusion kestosta.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valmistekohtaiset tiedot

Sisatrakuuri lamaa sekä hengitysteiden lihakset että muut luustolihakset, mutta sillä ei tiedetä olevan vaikutusta tajunnan tasoon tai kipukynnykseen. Cisatracurium Accord -valmistetta saa antaa vain anesthesiologien tai muiden sellaisten lääkäreiden 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 Accord -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).

Cisatracurium Accord -valmisteella ei ole merkittäviä kiertäjähermon (nervus vagus) vaikutusta estäviä tai hermosolmuja salpaavia ominaisuuksia. Siten Cisatracurium Accord -valmisteella ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta sydämen lyöntitaajuuteen eikä se ehkäise bradykardiaa, jota monet anestesia-aineet ja vagusstimulaatio 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 Accord -alkuannosta.

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

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

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

Sisatrakuuria 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.

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

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

Te hohoitopotilaat:

Koe-eläimillä, joille on annettu suuria annoksia sisatrakuurin 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 tehohoitopotilaiden 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).

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

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.

Vaikutusta vähentävät:

Vaikutuksen vähenemistä on nähtävissä kroonisen fenytoiinin 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.

Ei vaikutusta:

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

4.6 Hedelmällisyys, 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 Accord -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 Accord -valmisteen käytön yhteydessä. Koska Cisatracurium Accord -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.

Tiedot kliinisistä tutkimuksista

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1,000$, < $1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10,000$, < $1/1,000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10,000$)
Sydän		Bradykardia			
Verisuonisto		Hypotensio	Ihon punoitus		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Bronkospasmi		
Iho ja ihonalainen kudus			Ihottuma		

Tiedot markkinoille tulon jälkeen

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen($\geq 1/100$, < $1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1,000$, < $1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10,000$, < $1/1,000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10,000$)
Immuunijärjestelmä					Anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki
Luusto, lihakset ja sidekudos					Myopatia, lihasheikkous

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

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 sisatracuriumin 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. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Merkit ja oireet

Oleennaisia odotettavissa olevia Cisatracurium Accord -valmisteen 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

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Perifeerisesti vaikuttavat lihasrelaksantit, ATC-koodi: M03AC11

Sisatrakuuri on hermo-lihasliitoksen salpaaja

Sisatrakuuri on keskipitkävaikutteinen, ei-depolarisoiva bentsyyli-isokiniini-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 edrofonii).

Sisatrakuurin ED₉₅:n (annos, joka tarvitaan salpaamaan adductor pollicis -lihaksessa ulnaris-hermon stimulaation seurauksena syntyvä nykäysvaste 95-prosenttisesti) arvioidaan olevan noin 0,05 mg painokiloa kohti (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 laudanosiniinia ja monokvaternaarisena krylaattimetaboliitin. 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.

Farmakokinetiikka aikuispotilailla

Sisatrakuurin ei-kompartmentaalin farmakokinetiikka 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	Keskimääräisten arvojen vaihteluväli
Puhdistuma	4,7–5,7 ml/min/kg
Jakautumistilavuus steady state -tilassa	121–161 ml/kg
Eliminaation puoliintumisaika	22–29 min

Farmakokinetiikka iäkkäillä potilailla

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

Farmakokinetiikka potilailla, joiden munuaisten/maksan toiminta on heikentynyt

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

Farmakokinetiikka infuusioiden yhteydessä

Farmakokinetiikka sisatrakuuri-infuusioiden jälkeen on samanlainen kuin yksittäisen bolusinjektion jälkeen. Palautumisprofiili sisatrakuuri-infuusion jälkeen on riippumaton infuusion kestosta ja on samanlainen kuin yksittäisen bolusinjektion jälkeen.

Farmakokinetiikka tehohoitopotilailla

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

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

Mutagenisuus

Sisatrakuuri ei ollut mutageeninen *in vitro*-mutageenisuuskokeessa 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 siedettävyyttä

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentseenisulfonihappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Sisatrakuurin 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 Ringerin laktaattiliuoksia ja Ringerin laktaattiliuoksia, joihin on lisätty 5 % glukoosia, käytetä laimentamina Cisatracurium Accord -infuusionesteitä valmistettaessa.

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

6.3 Kesto aika

Kesto aika ennen laimentamista: 2 vuotta

Kesto aika laimentamisen jälkeen: Valmisteen on osoitettu säilyvän fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina ainakin 24 tuntia 5 °C:ssa ja 25 °C:ssa, 0,1-2 mg/ml pitoisuuksilla PVC- tai ei-PVC-pusseissa (ks. kohta 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet).

Mikrobiologisesti 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, jos laimentamista ei ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

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 pakkauskoot

Tyyppin I kirkas lasinen injektiopullo, jossa on kumitulppa ja alumiininen repäisykorkki.

Cisatracurium Accord 2 mg/ml injektio/infuusioneste, liuos:

- Yksi 2,5 ml:n injektiopullo sisältää sisatruuribesilaattia joka vastaa 5 mg sisatruuria ja toimitetaan yhden ja viiden injektiopullon pakkauksissa
- Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää sisatruuribesilaattia joka vastaa 10 mg sisatruuria ja toimitetaan yhden ja viiden injektiopullon pakkauksissa
- Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää sisatruuribesilaattia joka vastaa 20 mg sisatruuria ja toimitetaan yhden ja viiden injektiopullon pakkauksissa
- Yksi 25 ml:n injektiopullo sisältää sisatruuribesilaattia joka vastaa 50 mg sisatruuria ja toimitetaan yhden ja kahden injektiopullon pakkauksissa

Cisatracurium Accord 5 mg/ml injektio/infuusioneste, liuos:

- Yksi 30 ml:n injektiopullo sisältää 150 mg sisatruuria ja toimitetaan yhden ja viiden injektiopullon pakkauksissa

KAIKKIA PAKKAUSKOJOJA EI VÄLTTÄMÄTTÄ OLE MYYNNISSÄ.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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 Accord–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)

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

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.

Sisatruurinin 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: alfentanilihydrokloridi, droperidoli, fentanylisitraatti, midatsolaamihydrokloridi ja sufentanilisitraatti. Kun muita lääkkeitä annetaan

saman kiinteän neulan tai kanyylin kautta kuin tätä lääkevalmistetta, neula/kanyyli suositellaan huuhteltavaksi kunkin lääkkeen välillä riittävällä määrällä sopivaa i.v.-nestettä, esim. natriumkloridi-infuusionesteellä (0,9 % m/V).

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

2 mg: 31916
5 mg: 31917

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.01.2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06.10.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.08.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 2,68 mg cisatracuriumbesilat motsvarande 2 mg cisatracurium.

- En injektionsflaska med 2,5 ml innehåller 5 mg cisatracurium.
- En injektionsflaska med 5 ml innehåller 10 mg cisatracurium.
- En injektionsflaska med 10 ml innehåller 20 mg cisatracurium.
- En injektionsflaska med 25 ml innehåller 50 mg cisatracurium.

1 ml innehåller 6,70 mg cisatracuriumbesilat motsvarande 5 mg cisatracurium.

- En injektionsflaska med 30 ml innehåller 150 mg cisatracurium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, färglös, svagt gul till gulgrön lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

Cisatracur är medellångverkande, icke-depolariserande neuromuskulära blockerare för intravenös användning.

4.1 Terapeutiska indikationer

Cisatracurium Accord har indikation för användning vid kirurgiska ingrepp och andra procedurer av vuxna och barn från och med 1 månads ålder. Cisatracurium Accorda är också indicerat för användning hos vuxna som behöver intensivvård. Cisatracurium Accord 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 Accord 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 Accord 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).

Detta läkemedel 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 Accord så att dosbehovet kan individanpassas.

Intravenös bolusinjektion

Dosering till vuxna

Endotrakeal intubering: Rekommenderad dos Cisatracurium Accord för intubering av vuxna är 0,15 mg/kg (kroppsvikt). Denna dos gav goda till utmärkta betingelser för intubation 120 sekunder efter administrering av cisatracurium 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: Medelvärden av farmakodynamiska data vid olika doser av cisatracurium

Initial dos cisatracurium mg/kg (kroppsvikt)	Typ av anestesi	Tid till 90-procentig T ₁ *-blockad (minuter)	Tid till maximal T ₁ *-blockad (minuter)	Tid till spontan återhämtning av T ₁ * till 25 % (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 Accord.

Underhållsdosering: Den neuromuskulära blockaden kan förlängas med underhållsdosering av Cisatracurium Accord. En dos om 0,03 mg/kg (kroppsvikt) förlänger den kliniskt adekvata neuromuskulära blockaden med cirka 20 minuter under opioid- eller 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 Accord. Under opioid- eller 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 Accord kan snabbt hävas med standarddoser av kolinesterashämmare. Genomsnittstiderna från 25 till 75 % återhämtning och till full klinisk återhämtning (T₄:T₁-kvot \geq 0,7) är cirka 4 respektive 9 minuter efter administrering av reverserande läkemedel vid ett medelvärde av 10 % T₁-återhämtning.

Dosering till pediatrik population

Endotrakeal intubering (pediatriska patienter från 1 månad till 12 år): Liksom för vuxna är den rekommenderade dosen Cisatracurium Accord 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 2, 3 och 4.

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

Hos barn i åldern 1 månad till 12 år har cisatracurium kortare kliniskt adekvat effektduration och snabbare spontan återhämningsprofil 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: Pediatrika patienter (1 till 11 månader)

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

Tabell 3: Pediatrika patienter (1 till 12 år)

Dos cisatracurium mg/kg (kroppsvikt)	Typ av anestesi	Tid till 90-procentig blockad (minuter)	Tid till maximal blockad (minuter)	Tid till spontan återhämtning av T ₁ till 25 % (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 pediatrika patienter i åldern 2 till 12 år återges i tabell 4:

Tabell 4: Pediatrika patienter (2 till 12 år)

Dos cisatracurium mg/kg (kroppsvikt)	Typ av anestesi	Tid till 90-procentig blockad (minuter)	Tid till maximal blockad (minuter)	Tid till spontan återhämtning av T ₁ till 25 % (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 pediatrika patienter (se avsnitt 4.5).

Halotan kan förväntas ge upp till 20 % förlängning av den kliniskt adekvata effektdurationen hos Cisatracurium Accord. 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 Accord.

Underhållsdosering (pediatrika patienter i åldern 2 till 12 år): Den neuromuskulära blockaden kan förlängas med underhållsdosering av Cisatracurium Accord. Hos pediatrika patienter 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 pediatrika patienter under 2 år. Dock tyder ytterst begränsade data från kliniska studier på pediatrika patienter 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 Cisatracurium Accord. Under opioid- eller 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 Cisatracurium Accord 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 Accord 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 Accord ges under isofluran- eller enflurananestesi (se avsnitt 4.5).

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

Tabell 5: Cisatracurium Accord 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/timme
70	2,1	3,2	4,2	6,3	ml/timme
100	3,0	4,5	6,0	9,0	ml/timme

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

Spontan återhämtning från neuromuskulär blockad efter avslutad infusion av Cisatracurium Accord 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 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 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 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 cisatrakurium 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 cisatrakurium ges som snabb bolusinjektion (under 5-10 sekunder) till vuxna patienter med allvarlig hjärtkärlsjukdom (New York Heart Association klass I–III) som genomgår bypass-operation av koronarkärlen, har cisatrakurium inte gett upphov till några kardiovaskulära effekter av klinisk betydelse vid någon av de doser som studerats (upp t.o.m. 0,4 mg/kg (8 x ED₉₅). Erfarenheten av doser över 0,3 mg/kg till dessa patienter är dock begränsad.

Cisatrakurium har inte studerats på barn som genomgår hjärtoperation.

Dosering till intensivvårdspatienter

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

En initial infusionshastighet 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 [0,03 till 0,6 mg/kg/timme]).

Tabell 6 ger riktlinjer för leverans av utspädd Cisatrakurium Accord 5 mg/ml-injektion.

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

Tabell 6: Cisatrakurium Accord 5 mg/ml infusionshastighet

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

Återhämtningsprofilen efter infusion av Cisatrakurium Accord till intensivvårdspatienter är oberoende av infusionstidens längd.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Cisatrakurium Accord är kontraindicerat till patienter med känd överkänslighet mot cisatrakurium, atrakurium eller bensensulfonsyra.

4.4 Varningar och försiktighet

Produktspecifika noteringar

Cisatrakurium förlamar andningsmuskulatur liksom annan skelettmuskulatur, men har inte någon känd effekt på medvetande eller smärtröskel. Cisatrakurium Accord bör endast administreras av, eller under överinseende av, anestesiologer 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.

Försiktighet bör iakttas, när Cisatracurium Accord 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).

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

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 Accord rekommenderas till dessa patienter.

Svåra syra/bas- och/eller elektrolyttrubbningar 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 cisatracurium inte utlöser detta syndrom.

Inga studier har utförts med cisatracurium 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 verkningstid beaktas, om Cisatracurium Accord ges till sådana patienter.

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

Intensivvårdspatienter:

Vid administrering av höga doser till laboratoriedjur har laudanosin, en metabolit till cisatracurium 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 cisatracurium 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).

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

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, betablockerare (propranolol, oxprenolol), antiarytmika (prokainamid, kinidin), antireumatika (klorokin, D-penicillamin), trimetafan, klorpromazin, steroider, fenytoin och litium.

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 cisatrakurium 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 cisatrakurium 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.

Cisatrakurium Accord bör inte användas under graviditet.

Amning

Uppgift saknas om cisatrakurium och/eller dess metaboliter passerar över i modersmjölk. Risker för spädbarn kan inte uteslutas. På grund av den korta halveringstiden förväntas dock inga effekter på spädbarn, om amningen återupptas efter att läkemedlets effekter har försvunnit. För säkerhets skull ska amning avbrytas under behandlingen, och det rekommenderas att amning undviks under fem halveringstider för cisatrakurium, dvs. cirka 3 timmar efter den sista dosen eller avslutad infusion med cisatrakurium.

Fertilitet

Fertilitetsstudier har inte utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Detta försiktighetsmått är inte relevant för användning av Cisatrakurium Accord. All användning av Cisatrakurium Accord sker i kombination med ett narkosläkemedel, och därför gäller sedvanliga försiktighetsmått för utförande av uppgifter efter allmän anestesi.

4.8 Biverkningar

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

Data från kliniska studier

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, < $1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
Hjärtat		Bradykardi			
Blodkärl		Hypotoni	Hudrodnad		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			Bronkospasm		
Hud och subkutan vävnad			Utslag		

Data efter marknads godkännande

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, < $1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
Immunsystemet					Anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock
Muskuloskeletala systemet och bindväv					Myopati, muskelsvaghet

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

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 cisatrakurium, 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 Accord.

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 detta läkemedel. Återhämtningen kan påskyndas genom administrering av kolinesterashämmare så snart tecken på spontan återhämtning blir märkbara.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Verkningsmekanism

Farmakoterapeutisk grupp: Muskelavslappande medel, perifert verkande, ATC-kod: M03AC11.

Cisatracurium är en neuromuskulär blockerare.

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 acetylcolin 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-procentig 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 cisatracurium i kroppen sker vid fysiologisk pH och temperatur genom Hofmann-eliminering (en kemisk process) varvid laudanosin och den monokvartära akrylatmetaboliten bildas. Den monokvartära akrylatmetaboliten hydrolyseras genom inverkan av ospecifika plasmaesteraser till en monokvartär alkoholmetabolit. Elimineringen av cisatracurium 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-compartment-kinetiken för cisatracurium 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 cisatrakurium givna till i övrigt friska kirurgpatienter sammanfattas i nedanstående tabell.

Parameter	Medelvärdesintervall
Clearance	4,7–5,7 ml/min/kg
Distributionsvolym vid steady state	121–161 ml/kg
Halveringstid, eliminationsfas	22–29 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 återhämtningsprofilerna är oförändrade.

Farmakokinetik under infusion

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

Farmakokinetik hos intensivvårdspatienter

Farmakokinetiken för cisatrakurium hos intensivvårdspatienter som behandlas med infusioner under lång tid är likartad den hos i övrigt friska kirurgpatienter som får infusioner eller enstaka bolusinjektioner. Återhämtningsprofilen efter infusion av cisatrakurium 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

Akut toxicitet

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.

Mutagenitet

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

I en cytogenetisk *in vivo*-studie på råttor 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 mutagenitetstestningen av ett läkemedel för användning i enstaka doser och/eller under kort tid kan ifrågasättas.

Karcinogenicitet

Karcinogenitetsstudier har inte utförts.

Reproduktionseffekter

Fertilitetsstudier har inte utförts. Reproduktionsstudier på råttor 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 (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

Därför rekommenderas att Ringer-laktatlösning med dextros 5 % och Ringer-laktatlösning inte används som spädningsmedel för beredning av infusioner av Cisatrakurium Accord.

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 ketorolaktrometamol eller propofol-injektionsemulsion.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet före spädning: 2 år

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, i koncentrationer mellan 0,1 och 2 mg/ml i PVC- eller icke-PVC-infusionspåsar (se avsnitt 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering).

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv skall produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar. Förvaringstiden ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2 till 8 °C, om inte spädning har skett enligt kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2–8 °C). Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar injektionsflaska av glas typ I med gummipropp och en flip-off-lock av aluminium.

Cisatracurium Accord 2 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning:

- En injektionsflaska med 2,5 ml innehåller cisatracuriumbesilat motsvarande 5 mg cisatracurium och levereras i förpackningar på 1 och 5 injektionsflaskor.
- En injektionsflaska med 5 ml innehåller cisatracuriumbesilat motsvarande 10 mg cisatracurium och levereras i förpackningar på 1 och 5 injektionsflaskor.
- En injektionsflaska med 10 ml innehåller cisatracuriumbesilat motsvarande 20 mg cisatracurium och levereras i förpackningar på 1 och 5 injektionsflaskor.
- En injektionsflaska med 25 ml innehåller cisatracuriumbesilat motsvarande 50 mg cisatracurium och levereras i förpackningar på 1 och 2 injektionsflaskor.

Cisatracurium Accord 5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning:

- En injektionsflaska med 30 ml innehåller 150 mg cisatracurium och levereras i förpackningar på 1 och 5 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast 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 Accord 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 icke-PVC-påsar:

- 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.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

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 vanliga perioperativa läkemedel, när det blandas under förhållanden som liknar administrering i en pågående intravenös infusion via en Y-injektionsport: alfentanilhydroklorid, droperidol, fentanylcitrat, midazolamhydroklorid och sufentanilcitrat. När andra läkemedel ges via samma kvarliggande nål eller kanyl som detta läkemedel, rekommenderas att varje läkemedel spolas igenom med tillräcklig volym av en lämplig intravenös vätska, t.ex. natriumklorid för intravenös infusion (0,9 % vikt/volym).

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 mg: 31916
5 mg: 31917

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30.1.2015
Datum för den senaste förnyelsen: 6.10.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.08.2023