

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 sisatracuuriibesilaattia vastaten 2 mg sisatracuuria.

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

Yksi millilitra sisältää 6,70 mg sisatracuuriibesilaattia vastaten 5 mg sisatracuuria

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio/infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön, hieman kellertävä tai vihertävänkellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cisatracurium Accordon tarkoitettu käytettäväksi aikuisille ja yli kuukauden ikäisille lapsille kirurgisissa ja muissa toimenpiteissä. Cisatracurium Accordon myös tarkoitettu käytettäväksi aikuisille, jotka tarvitsevat tehohoitoa. Sitä voidaan käyttää yleisanestesian lisänä tai sedaatioon tehohoitoyksikössä luustolihasjen 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 annos (mg/kg)	Anestesia- muoto	Aika 90-prosenttise- n T ₁ *-suppressio- on (min)	Aika maksimaaliseen T ₁ *-suppressio- on (min)	Aika T ₁ *-vasteen spontaanin 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 pediatriset 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 trakeaalintubointia varten 120 sekunnissa sisatrakuuri-injektion antamisesta. Tätä annosta koskevat farmakodynaamiset tiedot on esitetty taulukoissa 2, 3 ja 4.

Sisatrakuuria ei ole tutkittu intubaatioissa 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 yhteenvetona taulukoissa 2 ja 3.

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

Sisatrakuurian nos (mg/kg)	Anestesiamuoto	Aika 90-prosenttiseen suppressioon (min)	Aika maksimaaliseen suppressioon (min)	Aika T ₁ -vasteenspontaaniinpalautumiseen 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)

Sisatrakuurian nos (mg/kg)	Anestesiamuoto	Aika 90-prosenttiseen suppressioon (min)	Aika maksimaaliseen suppressioon (min)	Aika T ₁ -vasteenspontaaniinpalautumiseen 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)

Sisatrakuurian nos (mg/kg)	Anestesiamuoto	Aika 90-prosenttiseen suppressioon (min)	Aika maksimaaliseen suppressioon (min)	Aika T ₁ -vasteenspontaaniinpalautumiseen 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 halogenoitujenfluorohiilaineesteettien kanssa, mutta myös näiden aineiden voidaan olettaa pidentävän Cisatracurium Accord -annoksen kliinisesti tehokasta vaikutusaikaa.

Ylläpito (2–12-vuotiaat pediatriiset potilaat). Hermo-lihasliitoksen salpauksen kestoa voidaan pidentää Cisatracurium Accord -ylläpitoannoksilla. 2–12-vuotiaille 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-vuotiaille 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 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 kliiniseen 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 saatustabiloitua, annoksen 1–2 mikrogrammaa/painokilo/min (0,06–0,12 mg/kg/h) pitäisi useimmilla potilaillariittää 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 sisatruuripitoisuudesta, 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)

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

Annostus iäkkäillä potilailla

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

Annostus potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Näillä potilailla sisatrakuurinfarmakodynaaminen 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 sisatrakuurinfarmakodynaaminen 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 tietoa.

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 anestesiologien tai muiden sellaisten lääkäreiden toimesta tai valvonnassa, jotka ovat perehtyneet hermo-lihasliitoksen salpaajien käyttöön ja vaikutuksiin. Trakeaalitubaaatiota 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 elektrolyyttitasapainon 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.

Tehohoitopotilaat:

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 muutyhteisvaikutukset

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, polymyksiinit, 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-depolarisoivienhermo-lihasliitoksen salpaajien vaikutusta saattaa johtaa pitkittyneeseen ja monimutkaiseen salpaukseen, jota voi olla vaikea kumota antikoliiniesteraaseilla.

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-depolarisoivillehermo-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 antikoliiniesteraaseilla, 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 sisatrakuuribolusinjektiolla saavutettavan lihasrelaksaation keston eikä se aiheuta tarvetta muuttaa infuusionopeutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoasisatrakuurin 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, erittyväkö/erittyvätkö sisatrakuuri/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Lyhyen puoliintumisajan vuoksi imeväiseen kohdistuvia vaikutuksia ei ole odotettavissa, jos äiti jatkaa imettämistä vasta sitten kun aineen vaikutus on hävinnyt. Varmuuden vuoksi imetys on keskeytettävä hoidon ajaksi ja vähintään 24 tunniksi tämän lääkkeen annon jälkeen.

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 kudos			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
Luusto, lihakset ja sidekudos					Myopatia, lihasheikkous

Vaikeusasteeltaan vaihtelevia anafylaktisia reaktioita 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 tehohoito potilailla, joilla lihasrelaksanteja 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. 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 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-depolarisoivabentsyyli-isokinoliini-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-lihaksessaulnaris-hermonstimulaation seurauksena syntyvä nykäysvaste 95-prosenttisesti) arvioidaan olevan noin 0,05 mg painokiloakohti (mg/kg) opioidi-anestesian (tiopentaali, fentanyyli, 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 monokvaternaarisenakrylaattimetaboliitin. Monokvaternaarinenakrylaatti hydrolysoituu epäspesifisten plasman esteraasien avulla muodostaen monokvaternaarisenalkoholimetaboliitin. 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

Sisatrakuurinei-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) annokseensaakka. Allaolevassa 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

Farmakokinetiikka iäkkäillä potilailla

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

Farmakokinetiikka potilailla, joiden munuaisten/maksan toiminta on heikentynyt

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

Farmakokinetiikka infuusioiden yhteydessä

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

Farmakokinetiikka tehohoitopotilailla

Sisatrakuurinfarmakokinetiikka 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*-mutagenisuuskokeessa 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 lääkellä, 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 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 Ringerinlaktaattiliuoksia 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 propofoliumulsion kanssa.

6.3 Kestoaika

Kestoaika ennen laimentamista: 2 vuotta

Kestoaika 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

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

CisatracuriumAccord 2 mg/ml injektio/infuusioneste, liuos:

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

CisatracuriumAccord 5 mg/ml injektio/infuusioneste, liuos:

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

KAIKKIA PAKKAUSKOKOJA 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.

Sisatrukurin 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 huuhdeltavaksi kunkin lääkkeen välillä riittävällä määrällä sopivaa i.v.-nestettä, esim. natriumkloridi-infusionesteellä (0,9 % m/V).

Annettaessa CisatracuriumAccord–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,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

2 mg: 31916

5 mg: 31917

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.01.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.11.2018