

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cisatracurium Fresenius Kabi 2 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektio-/infuusionestettä sisältää 2,68 mg sisatrakuuribesilaattia vastaten 2 mg sisatrakuuria.

Yksi 2,5 ml:n ampulli sisältää 6,7 mg sisatrakuuribesilaattia vastaten 5 mg sisatrakuuria.

Yksi 5 ml:n ampulli sisältää 13,4 mg sisatrakuuribesilaattia vastaten 10 mg sisatrakuuria.

Yksi 10 ml:n ampulli sisältää 26,8 mg sisatrakuuribesilaattia vastaten 20 mg sisatrakuuria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön, vaaleankeltainen tai vihertävänkeltainen liuos, jonka pH on 3,0–3,8.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Cisatracurium Fresenius Kabi on tarkoitettu käytettäväksi aikuisille ja yli kuukauden ikäisille lapsille kirurgisissa ja muissa toimenpiteissä sekä tehohoidossa. Cisatracurium Fresenius Kabi on myös tarkoitettu käytettäväksi tehohoitoa tarvitseville aikuisille. Sitä käytetään yleisanestesian yhteydessä tai tehohoidossa sedaation lisänä relaksoimaan luustolihasliitosta ja mahdollistamaan intubaatio ja mekaaninen hengitys.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Cisatracurium Fresenius Kabi -valmistetta saa antaa vain anesthesiologin tai sellaisen lääkärin toimesta tai valvonnassa, jolla on kokemusta hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden käytöstä ja vaikutuksesta. Hengityspotken asettamista sekä keuhkotuuletuksen ylläpitämistä ja asianmukaista valtimoveren happeuttamista varten tarvittavat laitteistot on oltava saatavilla. Cisatracurium Fresenius Kabi -valmisteen käytön aikana suositellaan hermolihaskiitosliitoksen toiminnan monitorointia annostuksen yksilöllistämiseksi.

#### Annostus

- **Käyttö laskimonsisäisenä bolus-injektiona**

#### *Annostus aikuisille*

#### Endotrakeaalinen intubaatio

Suosittelun sisatrukurin intubaatioannos aikuisille on 0,15 mg/kg. Endotrakeaalinen intubaatio voidaan suorittaa 120 sekunnin kuluttua Cisatracurium Fresenius Kabi -valmisteen antamisesta propofolianestesiassa.

Suuremmat annokset lyhentävät hermolihaskiitosien salpautumisen saavuttamiseen kuluvaa aikaa.

Alla oleva taulukko on yhteenveto keskeisestä farmakodynamiikasta, kun sisatrukuria annettiin annoksina 0,1–0,4 mg/kg terveille aikuispotilaille opioidi- (tiopentaali/fentanyl/midatsolaami) tai propofolianestesian aikana.

Sisatrukurin aloitusannos (mg/kg)	Anestesia-muoto	Aika 90 % T1* suppressioon (min)	Aika max T1* suppressioon (min)	Aika 25 % spont. T1* palautumiseen (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

\* T<sub>1</sub> yksittäisen supistumisen vaste sekä adductor pollicis -lihaksen TOF-vasteen ensimmäinen komponentti ulnaris-hermon supramaksimaalisen sähköstimulaation seurauksena.

Enfluraani- tai isofluraanianestesia voivat pidentää sisatrukurin alkuannoksen kliinisesti tehokasta vaikutusaikaa jopa 15 %.

#### Ylläpito

Hermolihasliitoksen salpausta voidaan pidentää antamalla sisatrukurin ylläpitoannoksia. 0,03 mg/kg:n annos saa aikaan noin 20 lisäminuuttia kliinisesti riittävää lihasrelaksaatiota opioidi- tai propofolianestesiassa.

Tämän jälkeen annettavat ylläpitoannokset eivät kerrytä hermolihaskiitosien salpautumisvaikutusta.

#### Spontaani palautuminen

Kun spontaani palautuminen hermolihaskiitosien salpautumisesta on alkanut, aika täydelliseen vaikutuksen kumoutumiseen on riippumaton annetusta sisatrukuriannoksesta. Opioidi- tai propofolianestesiassa keskimääräiset palautumisajat 25 % :sta 75 % :iin ja 5 % :sta 95 % :iin ovat noin 13 ja 30 minuuttia.

#### Vaikutuksen kumoaminen

Sisatrukurilla aikaansaatu hermolihaskiitosien salpaus voidaan hyvin kumota käyttäen tavanomaisia annoksia antikoliiniesteraaseja. Keskimääräinen palautumisaika 25 % :sta 75 % :iin on noin 4 minuuttia ja täydelliseen kliiniseen palautumiseen (T<sub>4</sub>:T<sub>1</sub> ≥ 0,7) noin 9 minuuttia, kun käytetään vaikutuksen kumoavaa ainetta keskimäärin tilanteessa 10 % T<sub>1</sub>.

### ***Annostus pediatrialle potilaille***

#### Endotrakeaalinen intubaatio (pediatriset potilaat iältään 1 kk - 12 vuotta)

Kuten aikuisille, suositeltu sisatrukurin intubaatioannos on 0,15 mg/kg annettuna nopeasti 5-10 sekuntia kestävässä injektiona. Endotrakeaalinen intubaatio voidaan suorittaa 120 sekunnin kuluttua injektion antamisesta.

Tätä annosta koskevat farmakodynaamiset ominaisuudet on kuvattu alla olevissa taulukoissa.

Sisatrakuuria ei ole tutkittu intubaatioissa ASA III-IV -luokkiin kuuluvilla lapsipotilailla. Sisatrakuurin käytöstä alle 2-vuotiaille lapsipotilaille, joille tehdään pitkäkestoinen tai iso leikkaus, on vain rajoitetusti tietoa.

1 kk–12-vuotiailla lapsilla sisatrakuurin kliinisesti tehokas aika on lyhyempi ja spontaani palautuminen on nopeampi kuin aikuisilla vastaavissa anestesiaolosuhteissa. Ikäryhmien 1–11 kuukautta ja 1–12 vuotta farmakodynaamisissa profiileissa havaittiin pieniä eroja, jotka on esitetty yhteenvedonomaisesti alla olevissa taulukoissa

Pediatriset potilaat iältään 1 – 11 kk

Sisatrakuuriannos mg/kg	Anestesianuoto	Aika 90 % suppressioon (min)	Aika max suppressioon (min)	Aika 25 % spontaaniin T1 palautumiseen (min)
0,15	Halotaani	1,4	2,0	52
0,15	Opioidi	1,4	1,9	47

Pediatriset potilaat iältään 1 - 12 vuotta

Sisatrakuuri-annos mg/kg	Anestesianuoto	Aika 90 % suppressioon (min)	Aika max suppressioon (min)	Aika 25 % spontaaniin T1 palautumiseen (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.

Farmakodynaamiset ominaisuudet annoksilla 0,08 ja 0,1 mg/kg 2–12-vuotiaille lapsipotilaille on kuvattu alla olevassa taulukossa:

Sisatrakuuriannos mg/kg	Anestesianuoto	Aika 90 % suppressioon (min)	Aika max suppressioon (min)	Aika 25 % spontaaniin T1 palautumiseen (min)
0,08	Halotaani	1,7	2,5	31
0,1	Opioidi	1,7	2,8	28

Sisatrakuurin antoa suksametoniumin jälkeen ei ole tutkittu lapsipotilailla (ks. kohta 4.5).

Halotaanin voidaan odottaa pidentävän sisatrakuuri-annoksen kliinisesti tehokasta vaikutusaikaa noin 20 %:lla.

Sisatrakuurin käytöstä lapsilla muiden halogenoitujen fluorohiilanestesia-aineiden kanssa ei ole tietoja, mutta myös näiden aineiden voidaan olettaa pidentävän sisatrakuuri-annoksen kliinisesti tehokasta vaikutusaikaa.

Ylläpito (pediatriset potilaat iältään 2-12 vuotta)

Neuromuskulaarista salpausta voidaan pitää yllä antamalla sisatrakuuria ylläpitoannoksina. 2–12-vuotiailla lapsipotilailla 0,02 mg/kg:n annos saa aikaan noin 9 minuuttia lisää kliinisesti riittävää hermolihhasliitoksen salpausta halotaanianestesian yhteydessä. Tämän jälkeen annettavat ylläpitoannokset eivät kerrytä hermolihhasliitoksen salpautusvaikutusta.

Käytettävissä ei ole riittävästi tietoa, jotta voitaisiin antaa suositukset ylläpitoannostuksesta alle 2-vuotiaille lapsille. Kuitenkin hyvin rajoitetut tiedot alle 2-vuotiaille lapsilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista antavat aiheen olettaa, että 0,03 mg/kg:n ylläpitoannos saattaa pidentää kliinisesti tehokasta hermolihaskiitos salpautumista 25 minuutilla opioidianestesiassa.

#### Spontaani palautuminen

Kun spontaani palautuminen hermolihaskiitos salpautumisesta on alkanut, aika täydelliseen vaikutuksen kumoutumiseen on riippumaton annetusta sisatrakuuri-annoksesta. Opioidi- tai halotaanianestesiassa keskimääräinen palautumisaika 25 % :sta 75 % :iin on noin 11 minuuttia ja 5 % :sta 95 % :iin noin 28 minuuttia

#### Vaikutuksen kumoaminen

Sisatrakuurilla aikaansaatu hermo-lihaskiitos salpaus voidaan hyvin kumota käyttäen tavanomaisia annoksia antikoliinesteraseja. 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 käytetään vaikutuksen kumoavaa ainetta keskimäärin tilanteessa 13 %  $T_1$ .

### - **Käyttö laskimonsisäisenä infuusiona**

#### *Annostus aikuisille ja 2–12-vuotiaille lapsille*

Hermo-lihaskiitos salpaus saavutetaan antamalla sisatrakuuria infuusiona. Alkuinfuusionopeudeksi suositellaan 3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (0,18 mg/kg/h). Tällä ylläpidetään 89–99 %  $T_1$  suppressiota seuraten spontaanin palautumisen merkkejä. Kun hermo-lihaskiitos salpaus on saatu stabiloitua, annoksen 1-2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (0,06-0,12 mg/kg/h) pitäisi useimmilla potilailla riittää ylläpitämään salpaus tällä tasolla.

Infuusionopeutta voi olla tarve pienentää jopa 40 % silloin, kun sisatrakuuria annetaan isofluraani- tai enfluraanianestesian yhteydessä (ks. kohta 4.5).

Infuusionopeus on riippuvainen infuusioliuoksen sisatrakuuripitoisuudesta, toivotusta hermo-lihaskiitos salpauksen asteesta ja potilaan painosta. Oheinen taulukko on ohjeellinen laimentamattoman Cisatracurium Fresenius Kabin annostelua varten.

Cisatracurium Fresenius Kabin infuusionopeus:

Potilaan paino (kg)	Annos ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )				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 infuusio ei johda lihasrelaksaation progressiiviseen lisääntymiseen tai vähenemiseen.

Infuusion jälkeen spontaani palautuminen lihasrelaksaatiosta etenee samassa ajassa kuin yksittäisen boluksen antamisen jälkeen

### - **Käyttö laskimonsisäisenä bolus-injektiona ja/tai laskimonsisäisenä infuusiona**

#### *Annostus aikuisille*

### Tehohoidossa olevat potilaat

Cisatracurium Fresenius Kabi voidaan antaa aikuisille tehohoitopotilaille sekä boluksena että infuusiona.

Infuusion alkuannokseksi aikuisille tehohoitopotilaille suositellaan 3 µg/kg/min (0,18 mg/kg/h). Annostarve voi vaihdella paljon eri potilailla ja se voi lisääntyä tai vähentyä ajan kuluessa. Kliinisissä tutkimuksissa keskimääräinen infuusionopeus oli 3 µg/kg/min [vaihteluväli 0,5-10,2 µg/kg/min (0,03-0,6 mg/kg/h)].

Keskimääräinen spontaaniin täydelliseen palautumiseen kuluva aika pitkäaikaisen (jopa 6 päivää kestävä) sisatracuuri-infuusion jälkeen tehohoitopotilaille oli noin 50 minuuttia

Palautuminen lihasrelaksaatiosta ei ole riippuvainen tehohoitopotilaille annetun sisatracuuri-infuusion kestosta.

### **Erityiset potilasryhmät**

#### *Annustus iäkkäille*

Annoksia ei tarvitse muuttaa iäkkäille. Näillä potilailla sisatracuurin farmakodynaaminen profiili on samankaltainen kuin nuorilla aikuisilla, mutta kuten muiden lihasrelaksanttien kohdalla, vaikutus saattaa alkaa jonkin verran hitaammin.

#### *Annustus potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt*

Annoksia ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt. Näillä potilailla sisatracuurin farmakodynaaminen profiili on samankaltainen kuin potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali, mutta vaikutus saattaa alkaa jonkin verran hitaammin.

#### *Annustus potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt*

Annoksia ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on loppuvaiheessa oleva maksasairaus. Näillä potilailla sisatracuurin farmakodynaaminen profiili on samanlainen kuin potilailla, joiden maksan toiminta on normaali, mutta vaikutus voi alkaa nopeammin.

#### *Annustus potilaille, joilla on sydän/verisuonisairaus*

Kun sisatracuuria on annettu sydämen ohitusleikkauksessa nopeana bolusinjektiona (kesto 5 – 10 s) aikuispotilaille, joilla on vakava sydän/verisuonisairaus (New York Heart Association luokka I-III), tähän ei ole liittynyt kliinisesti merkittäviä sydän/verisuoni-vaikutuksia millään tutkitulla annoksella (ad 0,4 mg/kg = 8 x ED<sub>95</sub>). 0,3 mg/kg ylittävistä annoksista on kuitenkin vain vähän kokemuksia tällä potilasryhmällä.

Sisatracuuria ei ole tutkittu lapsilla sydänkirurgiassa.

#### *Pediatriset potilaat*

##### *Annustus vastasyntyneille (alle 1 kuukauden ikäisille)*

Sisatracuurin käyttöä vastasyntyneille ei suositella, koska sitä ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

### Antotapa

Cisatracurium Fresenius Kabi annetaan laskimoon.

Cisatracurium Fresenius Kabi ei sisällä antimikrobisia säilytysaineita ja valmiste on tarkoitettu vain kerta-annostukseen.

Lääkevalmiste on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta ja väritöntä tai melkein väritöntä tai hieman kellertävää/vihertävänkellertävää liuosta tulee käyttää. Liuoksessa ei saa olla hiukkasia eikä pakkaus saa olla vahingoittunut. Jos liuoksen ulkonäössä todetaan muutosta tai jos pakkaus on rikkoutunut, se täytyy hävittää.

Ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen annostelua, katso kohta 6.6.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys sisatrakuurille, atrakuurille tai bentseenisulfonihapolle.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Valmisteeseen liittyvät erityispiirteet*

Sisatrakuuri lamaa hengitysteiden lihakset samoin kuin muut luustolihakset, mutta sillä ei tiedetä olevan vaikutusta tajunnan tasoon tai kipukynnykseen.

Varovaisuutta on noudatettava, kun sisatrakuuria annetaan potilaille, joiden on osoitettu olevan yliherkkiä muille lihasrelaksanteille, koska tutkimuksissa allergisia ristireaktioita on esiintynyt usein (yli 50 % :lla).

Sisatrakuurilla ei ole merkittäviä vagolyyttisiä tai ganglioita salpaavia ominaisuuksia. Siten sisatrakuurilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta pulssiin eikä se vaikuta estävästi bradykardiaan, jota monet anestesia-aineet ja nervus vaguksen ärsytys leikkauksen aikana aiheuttavat.

Potilaat, joilla on myastenia gravis tai jokin muu hermolihaskuitoksen tauti ovat huomattavasti tavallista herkempiä non-depolarisoiville lihasrelaksanteille. Näille potilaille suositellaan korkeintaan 0,02 mg/kg alkuannosta.

Vakavat happo-emäs ja/tai seerumin elektrolyytitasapainon häiriöt voivat lisätä tai vähentää potilaiden herkkyyttä lihasrelaksanteille.

Sisatrakuurin käytöstä alle kuukauden ikäisille vastasyntyneille ei ole tietoa, koska sitä ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Sisatrakuuria ei ole tutkittu potilailla, joilla on ollut maligni hypertermia. Malignille hypertermialle herkkillä sioilla sisatrakuuri ei laukaissut tätä oireyhtymää.

Sisatrakuuria ei ole tutkittu potilailla, joilla leikkaus suoritetaan hypotermiassa (25–28 °C:ssa). Oletetaan, että kirurgian ylläpitoon riittävään relaksaatioon tarvitaan näissä olosuhteissa tavallista alhaisempi infuusionopeus.

Sisatrakuuria ei ole tutkittu palovammapotilailla. Sisatrakuuria annettaessa on otettava huomioon, että sitä voidaan tarvita suurempia annoksia ja vaikutuksen kesto voi olla lyhyempi palovammapotilaita hoidettaessa.

Cisatracurium Fresenius Kabi on hypotonista, eikä sitä saa antaa verensiirtoon käytettävään infuusioletkuun.

#### *Tehohoitopotilaat*

Koe-eläimillä, joille on annettu suuria annoksia sisatrakuurin ja atrakuurin metaboliittia, laudanosimia, on havaittu ohimenevää hypotensiota ja joillakin eläinlajeilla aivojen ärsytystä. Herkimmillä eläinlajeilla näitä vaikutuksia on esiintynyt sellaisilla plasman laudanosiinipitoisuuksilla, joita on mitattu joillakin tehohoitopotilailla pitkäaikaisen atrakuuri-infuusion jälkeen.

Käytettäessä sisatrakuuria laudanosiinipitoisuudet plasmassa ovat noin kolmanneksen siitä kuin atrakuurin käytön yhteydessä, mikä on sopusoinnussa alemman infuusionopeuden kanssa.

Atrakuuria ja muita lääkkeitä saaneiden tehohoito potilaiden on joskus raportoitu saaneen kouristuksia. Näillä potilailla on yleensä ollut yksi tai useampia sellaisia lääketieteellisiä ongelmia, jotka altistavat kouristuksille (esim. kallonmurtuma, hypoksinen enkefalopatia, aivoedeema, virusenkefaliitti, uremia). Syy-yhteyttä laudanosiiniin ei ole varmistettu.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Monien lääkkeiden on osoitettu vaikuttavan non-depolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutuksen voimakkuuteen ja/tai keston, mm. seuraavien:

*Tehoa lisäävä vaikutus:*

- Anestesia-aineet, kuten enfluraani, isofluraani, halotaani (ks. kohta 4.2) ja ketamiini
- muut nondepolarisoivat lihasrelaksantit
- muut lääkkeet, kuten antibiootit (aminoglykosidit, polymyksiinit, spektinomysiini, tetrasykliinit, linkomysiini ja klindamysiini)
- rytmihäiriölääkkeet (propranololi, kalsiumsalpaajat, lidokaiini, prokaiiniamidi ja kinidiini)
- diureetit (furosemidit ja mahdollisesti tiatsidit, mannitoli ja asetatsoliamidi)
- magnesium ja litiumsuolat
- ganglioita salpaavat lääkkeet (trimetafaani, heksametoni).

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

Suksametoniumin antaminen pidentämään non-depolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutusta saattaa johtaa pidentyneeseen ja monimutkaiseen salpautumiseen, jota voi olla vaikea kumota antikoliinisteraaseilla.

Tehon väheneminen

Tehon vähenemistä on nähtävissä hoitoa edeltävän kroonisen fenytoiinin tai karbamatsepiinin käytön jälkeen.

Hoito antikoliinisteraaseilla, esim. donepetsiililla, jota yleisesti käytetään Alzheimerin taudin hoitoon, voi lyhentää sisatrakuurilla saavutettavaa hermolihasliitoksen salpautumisaikaa ja heikentää sen voimakkuutta.

Tehon puute:

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

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Sisatrakuurin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeet ovat riittämättömät, jotta lääkkeen vaikutus voitaisiin arvioida raskauteen, sikiönkehitykseen, synnytykseen ja postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Cisatracurium Fresenius Kabia ei pidä käyttää raskauden aikana.

#### Imetys

Ei tiedetä erittykö sisatrakuuri tai jokin sen metaboliitti äidinmaitoon.

Imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Lyhyen puoliintumisajan vuoksi imeväiseen kohdistuvia vaikutuksia ei ole odotettavissa, jos äiti jatkaa imettämistä vasta kun aineen vaikutus on hävinnyt. Varmuuden vuoksi imetys on keskeytettävä hoidon ajaksi ja vähintään 12 tunniksi Cisatracurium Fresenius Kabi -valmisteen annon jälkeen.

#### Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Cisatracurium Fresenius Kabilla, kuten muillakin anesteeteilla voi olla tuntuva vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Sisatrakuuri-anestesian jälkeen potilas ei saa ajaa tai käyttää koneita.

Lääkäri päättää yksilöllisesti, kuinka kauan ajamista ja koneiden käyttöä pitää välttää.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutusten esiintyvyys on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleiset	$\geq 1/10$
Yleiset	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinaiset	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Harvinaiset	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Hyvin harvinaiset	$< 1/10\ 000$
Tuntematon	ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella

#### *Immuunijärjestelmä:*

Hyvin harvinainen: Anafylaktiset reaktiot

Vaikeusasteeltaan vaihtelevia anafylaktisia reaktioita on havaittu hermolihaskalvosta salpaavien aineiden antamisen jälkeen. Vaikeita anafylaktisia reaktioita on raportoitu hyvin harvoin potilailla, jotka ovat saaneet sisatrakuuria yhdessä yhden tai useamman anestesia-aineen kanssa.

#### *Sydän:*

Yleinen: Bradykardia

#### *Verisuonisto:*

Yleinen: Hypotensio

Melko harvinainen: Ihon punoitus

#### *Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:*

Melko harvinainen: Bronkospasmi

#### *Iho ja ihonalainen kudos:*

Melko harvinainen: Ihottuma

#### *Luusto, lihakset ja sidekudos:*



Hyvin harvinainen: Myopatia, lihasheikkous

Lihashheikkoutta ja/tai myopatiaa on raportoitu vaikeasti sairailta tehohoitopotilailla, jotka ovat saaneet lihasrelaksantteja pitkään. Useimmat näistä potilaista saivat samanaikaisesti kortikosteroideja. Näitä haittavaikutuksia on raportoitu sisatrakuurin yhteydessä vain harvoin eikä syy-yhteyttä ole osoitettu.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### *Oireet*

Pidentynyt lihasten paralyysi ja sen seuraukset ovat sisatrakuurin yliannostuksesta odotettavat oireet.

### *Hoito*

On tärkeää ylläpitää mekaanista hengitystä ja hapetusta, kunnes spontaani hengitys palaa riittävälle tasolle. Nukutuksen tulee olla täydellistä, sillä sisatrakuuri ei heikennä tajunnan tasoa. Palautumista voidaan jouduttaa antamalla antikoliiniesteraaseja, silloin kun merkkejä spontaanin palautumisen alkamisesta on havaittavissa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

Sisatrakuuri on keskipitkävaikutteinen non-depolarisoiva bentsyyli-isokinolini-lihasrelaksantti.

Kliiniset lääketutkimukset ovat osoittaneet, että sisatrakuurin käyttöön ei liity annosriippuvaista histamiinin vapautumista edes käytettäessä 8 x ED<sub>95</sub>-annoksia.

### *Vaikutusmekanismi*

Sisatrakuuri sitoutuu kolinergisiin reseptoreihin motorisessa päätelevyssä ja kumoaa asetyylikoliinin vaikutusta; seurauksena on hermolihasliitoksessa tapahtuvan välityksen kompetitiivinen salpaantuminen. Tämä vaikutus voidaan helposti kumota käyttäen antikoliiniesteraaseja, esim. neostigmiinia tai edrofonya.

Sisatrakuurin ED<sub>95</sub>:n (annos, joka tarvitaan salpaamaan adductor pollicis-lihaksessa ulnaris-hermon stimulaation seurauksena syntyvä supistumisvaste 95 prosenttisesti) arvioidaan olevan noin 0,05 mg/kg opioidianestesian (tiopentaali, fentanyl, midatsolaami) yhteydessä.

Sisatrakuurin ED<sub>95</sub> lapsilla halotaanianestesian yhteydessä on 0,04 mg/kg.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Biotransformaatio/Eliminaatio

Sisatrakuuri hajoaa elimistössä fysiologisen pH:n ja lämpötilan vallitessa ns. Hofmann eliminaation (kemiallinen tapahtuma) kautta muodostaen laudanosiinia ja monokvaternaarista akrylaattimetaboliittia. Tämä monokvaternaarinen akrylaatti hydrolysoituu epäspesifisten plasman esteraasien avulla muodostaen monokvaternaarisen alkoholimetaboliitin. Sisatrakuurin eliminaatio on suurelta osin riippumaton elimistöstä, mutta maksa ja munuaiset ovat sen metaboliittien ensisijaisia poistumisteitä. Näillä metaboliiteilla ei ole lihasrelaksaatiota aikaansaavia vaikutuksia.

### *Farmakokineetiikka aikuispotilailla*

Sisatrakuurin farmakokineetiikka on tutkitulla annosvälillä (0,1 - 0,2 mg/kg, ts. 2 - 4 x ED<sub>95</sub>) ja se on riippumatonta käytetystä annoksesta.

Farmakokineettiset väestötutkimukset vahvistavat nämä tulokset ja laajentavat ne annokseen 0,4 mg/kg (8 x ED<sub>95</sub>) saakka. Alla oleva taulukko on yhteenveto farmakokineettisistä parametreista terveille aikuisille leikkauspotilaille annettujen 0,1 ja 0,2 mg/kg annosten jälkeen.

Parametri	Keskimääraisten arvojen ala- ja ylärajat
Puhdistuma	4,7 – 5,7 ml/min/kg
Jakautumistilavuus steady state -tilanteessa	121 - 161 ml/kg
Eliminaation puoliintumisaika	22 - 29 min

### *Farmakokineetiikka iäkkäillä*

Sisatrakuurin farmakokineetiikassa ei ole kliinisesti merkittäviä eroja iäkkäiden ja nuorten aikuisten välillä. Palautumisprofiili on myös samanlainen.

### *Farmakokineetiikka potilailla, joilla on munuaisten tai maksan toiminnanvaja*

Sisatrakuurin farmakokineetiikassa ei ole kliinisesti merkittäviä eroja vaikeasta munuaisten tai maksan toiminnanvajauksesta kärsivien potilaiden ja terveiden aikuispotilaiden välillä. Myös palautumisprofiilit ovat samanlaiset.

### *Farmakokineetiikka, kun sisatrakuuri annetaan infuusiona*

Sisatrakuurin farmakokineetiikka infuusioiden yhteydessä on samanlainen kuin yksittäisten bolusinjektioiden antamisen yhteydessä. Palautuminen infuusion jälkeen on riippumaton infuusion kestosta ja on samanlainen kuin yksittäisen bolusinjektion jälkeen.

### *Farmakokineetiikka tehohoitopotilailla*

Sisatrakuurin farmakokineetiikka tehohoitopotilailla, jotka saavat pitkäaikaisia infuusioita on samanlainen kuin terveillä aikuisilla leikkauspotilailla, jotka saavat infuusioita tai bolusinjektioita. Tehohoitopotilaiden palautuminen infuusioiden jälkeen on riippumaton infuusion kestosta. Metaboliittien pitoisuudet ovat korkeampia sellaisilla tehohoitopotilailla, joiden munuaisten ja/tai maksan toiminta poikkeaa normaalista (ks. kohta 4.4.). Näillä metaboliiteilla ei ole vaikutusta hermolihaskuitoksen salpaukseen

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sisatrakuuri ei ollut mutageeninen *in vitro* mikrobiotutkimuksessa, jossa pitoisuus oli ylimmillään 5000 µg/malja.

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

Sisatrakuuri oli mutageeninen *in vitro* hiiren lymfoomasolumutageenisuustutkimuksessa 40 µg/ml ja sen ylittävillä pitoisuuksilla.

Yksittäinen mutageeninen tulos lääkkeellä, jota käytetään harvoin ja/tai lyhyen ajan, ei liene kliinisesti merkittävä.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole suoritettu.

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

Kaneilla tehty valtimonsisäinen tutkimus osoitti, että sisatrakuuri on hyvin siedettyä. Lääkkeen aiheuttamia muutoksia ei havaittu.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Bentseenisulfonihappo 1 % (pH:n säätämiseen)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Koska sisatrakuuri pysyy stabiilina vain happamissa liuoksissa, sitä ei tule sekoittaa samassa ruiskussa tai antaa samanaikaisesti tai saman neulan kautta emäksisten liuosten, kuten natriumtiopentaalin, kanssa.

Sisatrakuuri ei sovi käytettäväksi yhdessä ketorolaakki-trometamolien tai injisoitavan propofoliemulsion kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

*Avaamaton ampulli:* 2 vuotta.

*Kesto aika avaamisen jälkeen:*

Lääkevalmiste on käytettävä välittömästi ampullin avaamisen jälkeen.

*Kesto aika laimentamisen jälkeen:*

Valmiste säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina ainakin 24 tuntia 25 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2-8 °C:ssa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pitä ampulli ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytysolosuhteet laimentamisen ja avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

2,5 ml, 5 ml ja 10 ml värittömissä, tyyppin I lasiampulleissa

Pakkauskoot:

1 x 2,5 ml

5 x 2,5 ml

10 x 2,5 ml

50 x 2,5 ml

1 x 5 ml

5 x 5 ml

10 x 5 ml

50 x 5 ml

1 x 10 ml

5 x 10 ml

10 x 10 ml

50 x 10 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Laimennettuna pitoisuuteen 0,1–2 mg/ml Cisatracurium Fresenius Kabi on fysikaalisesti ja kemiallisesti käyttökelpoista 24 tuntia, kun se säilytetään 25 °C:ssa. Laimennukseen on käytettävä jotakin seuraavista infuusioliuoksista: natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %); natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) ja glukoosi 50 mg/ml (5 %); glukoosi 50 mg/ml (5 %).

Sisatrakuurin on osoitettu olevan yhteensopiva seuraavien leikkausten yhteydessä yleisesti käytettävien lääkkeiden kanssa, kun se on sekoitettu niihin olosuhteissa, jotka simuloivat sen antamista sivukanyylin kautta juoksevaan iv-infuusioon: alfentanilihydrokloridi, droperidoli, fentanyylisitraatti, midatsolaamihydrokloridi ja sufentaniilisitraatti. Kun muita lääkkeitä annetaan saman kiinteän neulan tai kanyylin kautta kuin sisatrakuuri, suositellaan, että kukin lääke huuhdellaan riittävällä volyymillä sopivaa iv-nestettä, esim. natriumkloridiliuos 9 mg/ml (0,9 %).

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB  
SE-751 74 Uppsala  
Ruotsi

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO

28604

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8.9.2011  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8.6.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.6.2016