

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 anestesiologin tai sellaisen lääkärin toimesta tai valvonnassa, jolla on kokemusta hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden käytöstä ja vaikutuksesta. Hengityspotken asettamista sekä keuhkotuuletuksen ylläpitämistä ja asianmukaista valtimoveren happeuttamista varten tarvittavat laitteistot on oltava saatavilla. Cisatracurium Fresenius Kabi -valmisteen käytön aikana suositellaan hermolihaskiinnityksen 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 hermolihaskiitos salpautumisen saavuttamiseen kuluva aika.

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

* T₁ 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 hermolihaskiitos salpautumisvaikutusta.

Spontaani palautuminen

Kun spontaani palautuminen hermolihaskiitos 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 hermolihaskiitos salpaus voidaan hyvin kumota käyttäen tavanomaisia annoksia antikoliiniesteraaseja. Keskimääräinen palautumisaika 25 %:sta 75 %:iin on noin 4 minuuttia ja täydelliseen kliiniseen palautumiseen (T₄:T₁ ≥ 0,7) noin 9 minuuttia, kun käytetään vaikutuksen kumoavaa ainetta keskimäärin tilanteessa 10 % T₁.

Annostus pediatrisille 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 kestävästi 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 hermo-lihasliitoksen salpausta halotaanianestesian yhteydessä. Tämän jälkeen annettavat ylläpitoannokset eivät kerrytä hermolihaskiitos 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 antikoliiniesteraaseja. 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 Kabia 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 tehohoitopotilailla 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 ED₉₅). 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 vagolyttisiä 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 elektrolyyttitasapainon 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 (furosemidi 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 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

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, anafylaktinen sokki

Vaikeusasteeltaan vaihtelevia anafylaktisia reaktioita, myös anafylaktista sokkia, on havaittu hermolihasliitosta 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 kudokset:

Melko harvinainen: Ihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Hyvin harvinainen: Myopatia, lihasheikkous

Lihasheikkoutta 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. 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

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 ED₉₅-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 edrofonia.

Sisatrakuurin ED₉₅ :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 ED₉₅ 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 laudanosiniä 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.

Farmakokinetiikka aikuispotilailla

Sisatrakuurin farmakokinetiikka on tutkitulla annosvälillä (0,1 - 0,2 mg/kg, ts. 2 - 4 x ED₉₅) ja se on riippumatonta käytetystä annoksesta.

Farmakokineettiset väestötutkimukset vahvistavat nämä tulokset ja laajentavat ne annokseen 0,4 mg/kg (8 x ED₉₅) saakka. Alla oleva taulukko on yhteenveto farmakokineettisistä parametreistä 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

Farmakokinetiikka iäkkäillä

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

Farmakokinetiikka potilailla, joilla on munuaisten tai maksan toiminnanvaja

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

Farmakokinetiikka, kun sisatrakuuri annetaan infuusiona

Sisatrakuurin farmakokinetiikka infuusioiden yhteydessä on samanlainen kuin yksittäisten bolusinjektioiden antamisen yhteydessä. Palautuminen 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 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 hermolihasliitoksen salpaukseen

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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.

Pidä 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: alfentaniilihydrokloridi, 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

24.11.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cisatracurium Fresenius Kabi 2 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

En 2,5 ml ampull innehåller 6,7 mg cisatracuriumbesilat motsvarande 5 mg cisatracurium.

En 5 ml ampull innehåller 13,4 mg cisatracuriumbesilat motsvarande 10 mg cisatracurium.

En 10 ml ampull innehåller 26,8 mg cisatracuriumbesilat motsvarande 20 mg cisatracurium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, färglös, svagt gul/gulgrön lösning med pH 3,0–3,8.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cisatracurium Fresenius Kabi är avsedd för användning vid kirurgiska och andra procedurer hos vuxna och barn som är en månad eller äldre samt inom intensivvård. Cisatracurium Fresenius Kabi är också avsedd för användning hos vuxna som behöver intensivvård. Det används vid generell anestesi eller som adjuvans till sedering vid intensivvård för att relaxera skelettmuskulatur och möjliggöra intubation och mekanisk ventilation.

4.2 Dosering och administreringsätt

Cisatracurium Fresenius Kabi får endast administreras av eller under överinseende av en anestesilog eller en läkare med erfarenhet av användning och effekter av neuromuskulärt blockerande medel. Utrustning för endotrakeal intubation samt upprätthållande av lungventilation och adekvat arteriell syrsättning måste finnas tillgänglig. Övervakning av den neuromuskulära funktionen rekommenderas vid användning av Cisatracurium Fresenius Kabi så att dosbehovet kan individanpassas.

Dosering

- **Intravenös bolusinjektion**

Dosering till vuxna

Endotrakeal intubation

Rekommenderad intubationsdos av cisatrakurium för vuxna är 0,15 mg/kg. Endotrakeal intubation kan utföras 120 sekunder efter administrering av Cisatracurium Fresenius Kabi under propofolanestesi.

Högre doser ger snabbare tillslag av neuromuskulär blockad.

Nedanstående tabell sammanfattar den centrala farmakodynamiken vid administrering av cisatrakurium i dosintervallet 0,1–0,4 mg/kg till friska vuxna under opioid- (tiopental/fentanyl/midazolam) eller propofolanestesi.

Initial dos av cisatrakurium (mg/kg)	Typ av anestesi	Tid till 90 % T1*-blockad (min)	Tid till maximal T1*-blockad (min)	Tid till 25 % spont. T1*-återhämtning (min)
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 TOF-respons hos adductor pollicismuskeln efter supramaximal elektrisk stimulering av ulnarnerven.

Enfluran- eller isoflurananestesi kan ge upp till 15 % längre kliniskt adekvat effektduration av en initial dos av cisatrakurium.

Underhåll

Den neuromuskulära blockaden kan förlängas med underhållsdoser av cisatrakurium. En dos om 0,03 mg/kg 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 påbörjats är tiden till full reversering av effekten oberoende av den givna dosen av cisatrakurium. Under opioid- och propofolanestesi är genomsnittstiderna från 25 till 75 % och från 5 till 95 % återhämtning cirka 13 respektive 30 minuter.

Reversering

Den neuromuskulära blockaden efter administrering av cisatrakurium kan snabbt hävas med standarddoser av kolinesterashämmare. Genomsnittstiden från 25 till 75 % återhämtning och till fullständig klinisk återhämtning ($T_4:T_1 \geq 0,7$) är cirka 4 respektive 9 minuter efter administrering av reverserande läkemedel vid ett medelvärde av 10 % T₁-återhämtning.

Dosering till pediatrik population

Endotrakeal intubation (pediatriska patienter i åldern 1 mån.–12 år)

Liksom för vuxna är den rekommenderade dosen cisatrakurium för intubation 0,15 mg/kg, snabbt administrerad som injektion under 5–10 sekunder. Endotrakeal intubation kan utföras 120 sekunder efter injektionen.

Farmakodynamiska data för denna dos återges i nedanstående tabeller.

Cisatrakurium har inte studerats med avseende på intubation av barn i ASA-klass III–IV. Det finns begränsade data från användning av cisatrakurium till barn under 2 år som genomgår långvarig eller stor operation.

Hos barn i åldern 1 månad till 12 år har cisatrakurium kortare kliniskt adekvat effektduration och snabbare spontan återhämtningsprofil än hos vuxna under motsvarande anestesisförhållanden. Små skillnader i den farmakodynamiska profilen sågs mellan åldersgrupperna 1–11 månader och 1–12 år; dessa sammanfattas i de nedanstående tabellerna.

Pediatrika patienter 1–11 mån.

Cisatrakurium-dos mg/kg	Typ av anestesi	Tid till 90 %-blockad (min)	Tid till maximal blockad (min)	Tid till 25 % spontan T1 återhämtning (min)
0,15	Halotan	1,4	2,0	52
0,15	Opioid	1,4	1,9	47

Pediatrika patienter 1–12 år.

Cisatrakurium-dos mg/kg	Typ av anestesi	Tid till 90 %-blockad (min)	Tid till maximal blockad (min)	Tid till 25 % spontan T1 återhämtning (min)
0,15	Halotan	2,3	3,0	43
0,15	Opioid	2,6	3,6	38

Om cisatrakurium inte behövs vid intubation: En lägre dos än 0,15 mg/kg kan ges.

Farmakodynamiska data för doserna 0,08 och 0,1 mg/kg till barn i åldern 2–12 år återges i nedanstående tabell:

Cisatrakurium-dos mg/kg	Typ av anestesi	Tid till 90 %-blockad (min)	Tid till maximal blockad (min)	Tid till 25 % spontan T1 återhämtning (min)
0,08	Halotan	1,7	2,5	31
0,1	Opioid	1,7	2,8	28

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

Halotan kan förväntas förlänga klinisk effektduration av cisatrakurium med upp till 20 %.

Information saknas om användning av cisatrakurium till barn under anestesi med andra halogenerade fluorkolanestetika, men dessa medel kan också förväntas förlänga den kliniska effektdurationen av en dos av cisatrakurium.

Underhåll (pediatrika patienter i åldern 2–12 år)

Den neuromuskulära blockaden kan upprätthållas med underhållsdoser av cisatrakurium. Hos barn i åldern 2–12 år ger en dos om 0,02 mg/kg ca 9 minuters förlängning av kliniskt adekvat blockad under halotananestesi. Ytterligare underhållsdoser ger inte progressiv förlängning av effektdurationen.

Data är otillräckliga för att ge en specifik rekommendation för underhållsdosering till barn under 2 år. Dock tyder ytterst begränsade data från kliniska prövningar på barn under 2 år på att en underhållsdos på 0,03 mg/kg kan förlänga klinisk effektiv neuromuskulär blockad med 25 minuter under opioidanestesi.

Spontan återhämtning

Så snart spontan återhämtning från den neuromuskulära blockaden påbörjats är tiden till full reversering av effekten oberoende av den givna dosen av cisatrakurium. Under opioid- eller halotananestesi är genomsnittstiden från 25 till 75 % och från 5 till 95 % återhämtning ca 11 respektive 28 minuter.

Reversering

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

- Administrering som intravenös infusion

Vuxna och barn 2–12 år

Neuromuskulär blockad uppnås med infusion av cisatrakurium. En initial infusionshastighet om 3 mikrogram/kg/min (0,18 mg/kg/h) rekommenderas för att upprätthålla en 89–99 % T_1 -blockad efter tecken på spontan återhämtning. När den neuromuskulära blockaden har stabiliserats bör dosen 1–2 mikrogram/kg/min (0,06–0,12 mg/kg/h) räcka till för att upprätthålla blockaden på denna nivå hos de flesta patienter.

Minskning av infusionshastigheten med upp till 40 % kan krävas när cisatrakurium ges under isofluran- eller enflurananestesi (se avsnitt 4.5).

Infusionshastigheten är beroende av koncentrationen av cisatrakurium i infusionslösningen, önskad grad av neuromuskulär blockad samt patientens kroppsvikt. Den nedanstående tabellen ger riktlinjer för dosering av outspätt Cisatrakurium Fresenius Kabi.

Cisatrakurium Fresenius Kabi infusionshastighet:

Patientens kroppsvikt (kg)	Dos (mikrogram/kg/min)				Infusionshastighet
	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

Kontinuerlig infusion med konstant hastighet leder varken till progressiv ökning eller minskning av neuromuskulär blockad.

Spontan återhämtning från neuromuskulär blockad efter avslutad infusion sker inom samma tid som efter en enstaka bolusinjektion

- Administrering som intravenös bolusinjektion och/eller som intravenös infusion

Dosering till vuxna

Intensivvårdspatienter

Cisatrakurium Fresenius Kabi kan ges både som bolus och som infusion till vuxna intensivvårdspatienter.

En initial infusionsdos om 3 mikrogram/kg/min (0,18 mg/kg/h) rekommenderas för vuxna intensivvårdspatienter. Olika patienters dosbehov kan variera mycket och kan öka eller minska över tid. I kliniska prövningar var den genomsnittliga infusionshastigheten 3 mikrogram/kg/min (intervall: 0,5–10,2 mikrogram/kg/min [0,03–0,6 mg/kg/h]).

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

Återhämtningen efter muskelrelaxation är oberoende av infusionstiden för intensivvårdspatienter.

Särskilda patientpopulationer

Dosering till äldre patienter

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter. Den farmakodynamiska profilen hos dessa patienter är likartad den hos yngre vuxna patienter, men i likhet med andra muskelrelaxerande medel kan effekten sätta in något långsammare.

Dosering till patienter med nedsatt njurfunktion.

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Den farmakodynamiska profilen för cisatrakurium 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 krävs för patienter med terminal leversjukdom. Den farmakodynamiska profilen för cisatrakurium hos dessa patienter är densamma som den hos patienter med normal leverfunktion, men effekten kan sätta in snabbare.

Dosering till patienter med kardiovaskulär sjukdom

När cisatrakurium har getts som snabb bolusinjektion (under 5–10 sekunder) till vuxna patienter med allvarlig hjärtkärlsjukdom (New York Heart Association Class I–III) vid bypassoperation av koronarkärlen har detta inte medfört kardiovaskulära effekter av klinisk betydelse vid någon av de undersökta doserna (ad 0,4 mg/kg [8 x ED₉₅]). Erfarenheten är dock begränsad för doser över 0,3 mg/kg till dessa patienter.

Cisatrakurium har inte undersökts på barn vid hjärtkirurgi.

Pediatrisk population

Dosering till nyfödda barn (under 1 månad)

Behandling av nyfödda med cisatrakurium rekommenderas inte eftersom inga undersökningar har gjorts i denna patientpopulation.

Administreringsätt

Cisatrakurium Fresenius Kabi administreras intravenöst.

Cisatrakurium Fresenius Kabi innehåller inga antimikrobiella konserveringsmedel och produkten är endast avsedd för engångsdosering.

Läkemedlet ska granskas visuellt före administrering. Använd endast klar och färglös eller nästan färglös till svagt gul/gulgrön lösning. Lösningen får inte innehålla partiklar och förpackningen får inte vara skadad. Om lösningens utseende har förändrats eller förpackningen är skadad ska den kasseras.

Se avsnitt 6.6 för anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot cisatrakurium, atrakurium eller bensensulfonsyra.

4.4 Varningar och försiktighet

Produktspecifika egenskaper

Cisatrakurium förlamar andningsmuskulatur liksom annan skelettmuskulatur, men har ingen känd effekt på medvetandenivå eller smärtröskel.

Försiktighet ska iakttas när cisatrakurium administreras till patienter med påvisad överkänslighet mot andra neuromuskulärt blockerande medel eftersom allergiska korsreaktioner ofta har förekommit (hos fler än 50 %).

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

Patienter med myastenia gravis eller någon annan neuromuskulär sjukdom är märkbart känsligare än vanligt för icke-depolariserande muskelrelaxantia. En initialdos om högst 0,02 mg/kg rekommenderas för dessa patienter.

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

Information om användning av cisatrakurium till barn under 1 månad saknas eftersom det inte har undersökts i denna patientgrupp.

Cisatrakurium har inte undersökts hos patienter som har haft malign hypertermi. Hos svin med känslighet för malign hypertermi har cisatrakurium inte utlöst detta syndrom.

Cisatrakurium har inte undersökts hos patienter som opereras under hypotermi (25–28 °C). Det antas att en lägre infusionshastighet än vanligt krävs under dessa förhållanden för att upprätthålla adekvat relaxation för kirurgi.

Cisatrakurium har inte undersökts hos brännskadade patienter. Vid administrering av cisatrakurium ska det beaktas att högre doser kan behövas och att effektdurationen kan vara kortare vid behandling av brännskadade patienter.

Cisatrakurium Fresenius Kabi är hypotont och får inte ges via samma infartsväg som blodtransfusion.

Intensivvårdspatienter

Vid administrering av höga doser till laboratoriedjur har laudanosin, en metabolit till cisatrakurium och atrakurium, associerats med övergående hypotension och hos en del djurarter med cerebrala exciterande effekter. Hos de känsligaste djurarterna uppträdde dessa effekter vid plasmakoncentrationer av laudanosin som motsvarar de koncentrationer som uppmätts hos vissa intensivvårdspatienter efter långvarig infusion av atrakurium.

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

Det finns enstaka rapporter om kramper hos intensivvårdspatienter som har fått atrakurium och andra läkemedel. Dessa patienter har vanligen haft ett eller flera medicinska problem som predisponerar för

kramper (t.ex. skalltrauma, hypoxisk encefalopati, hjärnödem, virusencefalit eller uremi). Något orsakssamband med laudanosin har inte fastställts.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Många läkemedel har visat sig inverka på graden av och/eller durationen av effekt hos icke-depolariserande neuromuskulära blockerare, bl.a. följande:

Förstärkt effekt:

- Anestetika såsom enfluran, isofluran, halotan (se avsnitt 4.2) och ketamin
- andra icke-depolariserande neuromuskulära blockerare
- andra läkemedel såsom antibiotika (aminoglykosider, polymyxiner, spektinomycin, tetracykliner, linkomycin och klindamycin)
- antiarytmika (propranolol, kalciumantagonister, lidokain, prokainamid och kinidin)
- Diuretika (furosemid och möjligen tiazider, mannitol och acetazolamid)
- magnesium och litiumsalter
- ganglieblockerande medel (trimetafan, hexametonium).

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

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

Minskad effekt

Minskad effekt ses vid kronisk administrering av fenytoin eller karbamazepin före behandling.

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

Ingen effekt

Föregående administrering av suxameton påverkar inte durationen av neuromuskulär blockad av bolusinjektion med cisatrakurium och inte heller krävs någon justering av infusionshastigheten.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data om behandling med cisatrakurium under graviditet är otillräckliga. Data från djurstudier är ofullständiga med avseende på effekter under graviditet, fosterutveckling, förlossning och postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd.

Cisatrakurium Fresenius Kabi ska inte användas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om cisatrakurium eller någon av dess metaboliter utsöndras i modersmjölk.

Risker för barn som ammas kan inte uteslutas. På grund av den korta halveringstiden förväntas dock inga effekter på barn som ammas om amningen återupptas efter att läkemedlets effekter har försvunnit. Försäkerhets skull ska amning avbrytas under behandlingen och det rekommenderas att

amning undviks under fem halveringstider för cisatrakurium, eller cirka 3 timmar efter avslutad infusion med cisatrakurium

Fertilitet

Fertilitetsstudier har inte utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cisatrakurium Fresenius Kabi kan liksom andra anestetika ha påtagliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Efter anestesi med cisatrakurium får patienten inte framföra fordon eller använda maskiner.

Läkaren avgör individuellt hur länge patienten ska undvika att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarnas frekvens klassificeras enligt följande:

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	$< 1/10\ 000$
Ingen känd frekvens	kan inte beräknas från tillgängliga data

Immunsystemet:

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

Hjärtat:

Vanliga: Bradykardi

Blodkärl:

Vanliga: Hypotension

Mindre vanliga: Hudrodnad

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Mindre vanliga: Bronkospasm

Hud och subkutan vävnad:

Mindre vanliga: Utslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Mycket sällsynta: Myopati, muskelsvaghet

Muskelsvaghet och/eller myopati efter långvarig användning av muskelrelaxans har rapporterats hos svårt sjuka intensivvårdspatienter. De flesta av dessa patienter fick samtidig behandling med kortikosteroider. Dessa reaktioner har rapporterats med cisatrakurium endast i sällsynta fall och något orsakssamband har inte fastställts.

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

Symtom

Långvarig muskelparalys och dess konsekvenser är förväntade symtom på överdosering av cisatrakurium.

Behandling

Det är viktigt att upprätthålla mekanisk ventilation och syresättning tills adekvat spontanandning återkommer. Fullständig sederung krävs eftersom medvetandet inte nedsätts av cisatrakurium. Återhämtningen kan påskyndas genom administrering av kolinesterashämmare så snart tecken på spontan återhämtning blir märkbara.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Perifert verkande muskelavslappnande medel, ATC-kod: M03AC11.

Cisatrakurium är en icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande substans av bensylisokinolintyp med medellång effektduration.

Kliniska prövningar har visat att användning av cisatrakurium inte ger upphov till dosberoende histaminfrisättning i doser upp till 8 x ED₉₅.

Verkningsmekanism

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Metabolism/eliminering

Nedbrytningen av cisatrakurium i kroppen sker vid fysiologisk pH och temperatur genom Hofmanneliminering (en kemisk process) varvid laudanosin och den monokvartära akrylatmetaboliten

bildas. Den monokvartära akrylatmetaboliten hydrolyseras genom inverkan av specifika plasmaesteraser till en monokvartär alkoholmetabolit. Eliminationen av cisatrakurium är i huvudsak oberoende av organfunktion men lever och njurar är primära eliminationsvägar för metaboliterna. Dessa metaboliter saknar neuromuskulärt blockerande effekter.

Farmakokinetik hos vuxna

Farmakokinetiken för cisatrakurium är oberoende av dosen inom det undersökta intervallet (0,1–0,2 mg/kg, dvs. 2–4 gånger ED₉₅).

Farmakokinetiska populationsundersökningar bekräftar dessa resultat och utvidgar dem till dosen 0,4 mg/kg (8 x ED₉₅). Farmakokinetiska parametrar efter doser om 0,1–0,2 mg/kg administrerade till friska kirurgipatienter sammanfattas i nedanstående tabell.

Parameter	Medelvärdesintervall
Clearance	4,7–5,7 ml/min/kg
Distributionsvolym vid steady state	121–161 ml/kg
Terminal halveringstid	22–29 min

Farmakokinetik hos äldre patienter

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

Farmakokinetik hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Det finns inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetiken för cisatrakurium mellan patienter med svår njur- eller leversvikt och friska vuxna patienter. Även återhämtningsprofilerna är desamma.

Farmakokinetik under infusion

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

Farmakokinetik hos intensivvårdspatienter

Farmakokinetiken för cisatrakurium hos intensivvårdspatienter som behandlas med infusioner under lång tid är likartad den hos friska kirurgipatienter som får infusion eller bolusinjektion. Återhämtningsprofilen efter infusion 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

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

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

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

Ett enstaka mutagent resultat med ett läkemedel som används sällan och/eller under en kort tid torde inte vara kliniskt signifikant.

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts.

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

En intraarteriell studie på kaniner visade att cisatrakurium tolereras väl och inga läkemedelsrelaterade förändringar sågs.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensensulfonsyra 1 % (för justering av pH)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Läkemedlet får inte blandas med andra läkemedel med undantag av de som anges i avsnitt 6.6.

Eftersom cisatrakurium är stabilt endast i sura lösningar ska det inte blandas i samma spruta eller administreras samtidigt eller genom samma kanyl som alkaliska lösningar, som t.ex. tiopentalnatrium.

Cisatrakurium är inte kompatibelt med ketorolac-trometamol eller propofol injektionsemulsion.

6.3 Hållbarhet

Öppnad ampull: 2 år.

Hållbarhet efter öppnande:

Läkemedlet ska användas omedelbart efter att ampullen har öppnats.

Hållbarhet efter spädning:

Läkemedlet är kemiskt och fysikaliskt stabilt i minst 24 timmar vid 25 °C.

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvara ampullen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar efter spädning och öppnande, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2,5 ml, 5 ml och 10 ml färglösa glasampuller av typ I

Förpackningsstorlekar:

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Onvänt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Utspätt till koncentrationen 0,1–2 mg/ml är Cisatracurium Fresenius Kabi fysikaliskt och kemiskt stabilt under minst 24 timmar vid förvaring i 25 °C. För spädning ska någon av följande infusionslösningar användas: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %); natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) och glukos 50 mg/ml (5 %); glukos 50 mg/ml (5 %).

Cisatracurium har visats vara kompatibelt med följande i kirurgiska sammanhang vanliga läkemedel, när de ges i blandning under simulerad administrering som kontinuerlig intravenös infusion via portkanyl: alfentanilhydroklorid, droperidol, fentanylcitrat, midazolamhydroklorid och sufentanilcitrat. När andra läkemedel ges via samma venkateter eller kanyl som cisatracurium rekommenderas spolning med lämplig infusionslösning i adekvat mängd, t.ex. natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), mellan respektive läkemedel.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
SE-751 74 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

28604

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 8.9.2011
Datum för den senaste förnyelsen: 8.6.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.11.2021