

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cisatracurium Kabi 2 mg/ml, süste-/infusioonilahus

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml süste-/infusioonilahust sisaldab 2,68 mg tsisatrakuurbesilaati, mis vastab 2 mg tsisatrakuurile.

INN: *Cisatracurii besilas*

1 süste-/infusioonilahuse 2,5 ml ampull sisaldab 6,7 mg tsisatrakuurbesilaati, mis vastab 5 mg tsisatrakuurile.

1 süste-/infusioonilahuse 5 ml ampull sisaldab 13,4 mg tsisatrakuurbesilaati, mis vastab 10 mg tsisatrakuurile.

1 süste-/infusioonilahuse 10 ml ampull sisaldab 26,8 mg tsisatrakuurbesilaati, mis vastab 20 mg tsisatrakuurile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus (süstimiseks või infusiooniks).

Selge värvitu kuni kahvatukollane või rohekaskollane lahus, mille pH on 3,0...3,8.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Cisatracurium Kabi on näidustatud kasutamiseks kirurgiliste ja teiste protseduuride ajal täiskasvanutel ja vähemalt 1 kuu vanustel lastel. Cisatracurium Kabi on näidustatud ka kasutamiseks intensiivravi vajavatel täiskasvanutel. Cisatracurium Kabi't võib kasutada täiendavalt üldanesteesiale või sedatsiooniks intensiivraviosakonnas (IRO), et lõõgastada skeletilihaseid ning kergendada endotrahheaalset intubeerimist ja mehhaanilist ventileerimist.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Cisatracurium Kabi't tohib manustada ainult anestesisti või mõne teise klinitsisti järelevalve all, kes tunnevad neuromuskulaarsete blokaatorite toimet ja kasutamist. Käepärast peavad olema vahendid trahhea intubeerimiseks ja pulmonaarse ventileerimise säilitamiseks ning piisavaks arteriaalseks oksügeniseerimiseks.

Cisatracurium Kabi manustamise ajal on soovitatav jälgida neuromuskulaarset funktsiooni, et individualiseerida annustamist.

## Annustamine

### - Kasutamine intravenoosse boolussüstena

#### *Annustamine täiskasvanutel*

##### Endotrahheaalne intubeerimine

Täiskasvanute intubeerimisel on tsisatrakuuri soovitatav annus 0,15 mg/kg (kehakaalu kohta). Endotrahheaalse intubeerimise saab teostada 120 sekundit pärast Cisatracurium Kabi manustamist, millele eelnes anesteesia sissejuhatus propofooliga.

Suuremad annused kiirendavad neuromuskulaarse blokaadi algust.

Järgnevas tabelis on kokku võetud peamised farmakodünaamilised andmed tsisatrakuuri manustamisel annustes 0,1...0,4 mg/kg (kehakaalu kohta) tervetele täiskasvanud patsientidele opioid- (tiopentoon/fentanüül/midasolaam) või propofoolanesteesia ajal.

Tsisatrakuuri algannus (mg/kg/kehakaal)	Foonanesteeetikum	Aeg 90% T <sub>1</sub> * supressioonini (min)	Aeg maksimaalse T <sub>1</sub> * supressioonini (min)	Aeg 25% spontaanse T <sub>1</sub> * taastumiseni (min)
0,1	Opioid	3,4	4,8	45
0,15	Propofool	2,6	3,5	55
0,2	Opioid	2,4	2,9	65
0,4	Opioid	1,5	1,9	91

\*T<sub>1</sub> Supramaksimaalne üksikimpulss (*single twitch*) ja lisaks *Adductor pollicis* lihase *Train-of-four* vastusreaktsiooni esimene komponent pärast ulnaarnärvi supramaksimaalset elektrilist stimuleerimist.

Enfluraan- või isofluraananesteesia võib pikendada tsisatrakuuri algannuse kliinilise toime kestust kuni 15% võrra.

##### Toime säilitamine

Neuromuskulaarset blokaadi saab pikendada tsisatrakuuri säilitusannustega. Annus 0,03 mg/kg (kehakaalu kohta) pikendab opioid- või propofoolanesteesia ajal kliiniliselt efektiivset neuromuskulaarset blokaadi ligikaudu 20 minuti võrra.

Pidev ravimi täiendav annustamine ei põhjusta neuromuskulaarse blokeeriva toime kumuleerumist.

##### Spontaanne taastumine

Kui on tekkinud neuromuskulaarsest blokaadist spontaanse taastumist tõendavad nähud, siis on aeg täieliku taastumiseni sõltumatu manustatud tsisatrakuuri annusest. Opioid- või propofoolanesteesia ajal on keskmine taastumisaeg 25%-lt 75%-ni ligikaudu 13 minutit ja 5%-lt 95%-ni ligikaudu 30 minutit.

##### Pöörduvus

Tsisatrakuuri manustamisele järgnev neuromuskulaarne blokaad on kergesti pööratav antikoliinesteraaside standardannuste kasutamisel. Pärast antagonistliku aine manustamist keskmiselt 10% T<sub>1</sub> taastumisaeg on keskmine taastumisaeg 25%-lt 75%-ni ligikaudu 4 minutit ja 25%-lt täieliku kliinilise taastumiseni (T<sub>4</sub>:T<sub>1</sub> suhe ≥ 0,7) ligikaudu 9 minutit.

#### *Annustamine lastele*

##### Endotrahheaalne intubeerimine (lapsed vanuses 1 kuu kuni 12 aastat)

Sarnaselt täiskasvanutele on tsisatrakuuri soovitatav annus intubeerimisel 0,15 mg/kg (kehakaalu kohta) manustatuna kiiresti 5 kuni 10 sekundi jooksul. Endotrahheaalse intubatsiooni saab teostada 120 sekundit pärast tsisatrakuuri manustamist.

Allpool on tabelites esitatud selle annuse farmakodünaamilised andmed.

ASA klass III...IV lapspatsientidel ei ole tsisatrakuuri uuritud. Piiratud andmed on olemas tsisatrakuuri kasutamise kohta pikaajalise või ulatusliku kirurgilise operatsiooni ajal alla 2-aastastel lastel.

Lastel vanuses 1 kuni 12 aastat on tsisatrakuuri kliiniline toime lühiajalisem ning spontaanse taastumise profiil kiirem kui täiskasvanutel samadel anesteesiaitingimustel. Farmakodünaamilise profiili väikesed erinevused vanusevahemikes 1 kuni 11 kuud ja 1 kuni 12 aastat on kokku võetud alljärgnevas tabelis.

Lapsed vanuses 1 kuni 11 kuud

Tsisatrakuuri annus (mg/kg/kehakaal)	Foonanesteetikum	Aeg 90% supressioonini (min)	Aeg maksimaalse supressioonini (min)	Aeg 25% spontaanse T <sub>1</sub> taastumiseni (min)
0,15	Halotaan	1,4	2,0	52
0,15	Opioid	1,4	1,9	47

Lapsed vanuses 1 kuni 12 aastat

Tsisatrakuuri annus (mg/kg/kehakaal)	Foonanesteetikum	Aeg 90% supressioonini (min)	Aeg maksimaalse supressioonini (min)	Aeg 25% spontaanse T <sub>1</sub> taastumiseni (min)
0,15	Halotaan	2,3	3,0	43
0,15	Opioid	2,6	3,6	38

Kui tsisatrakuuri ei kasutata intubeerimise eesmärgil: võib kasutada annust, mis on väiksem kui 0,15 mg/kg. Annuste 0,08 mg/kg ja 0,1 mg/kg farmakodünaamilised andmed 2...12-aastastel lastel on esitatud alljärgnevas tablis:

Tsisatrakuuri annus (mg/kg/kehakaal)	Foonanesteetikum	Aeg 90% supressioonini (min)	Aeg maksimaalse supressioonini (min)	Aeg 25% spontaanse T <sub>1</sub> taastumiseni (min)
0,08	Halotaan	1,7	2,5	31
0,1	Opioid	1,7	2,8	28

Tsisatrakuuri manustamist pärast suksametoniumi ei ole lastel uuritud (vt lõik 4.5).

Halotaan võib pikendada tsisatrakuuri annuse kliinilise toime kestust kuni 20% võrra. Puudub informatsioon tsisatrakuuri kasutamisest lastel anesteesia ajal koos teiste halogeenitud fluorokarboonanesteetikumidega. Sellegipoolest võib ka nende ainete puhul oodata, et need pikendavad tsisatrakuuri annuse kliinilise toime kestust.

#### Toime säilitamine (2...12-aastased lapsed)

Tsisatrakuuri säilitusannused võimaldavad pikendada neuromuskulaarset blokaadi. Halotaananesteesia ajal pikendab annus 0,02 mg/kg (kehakaalu kohta) kliiniliselt efektiivset neuromuskulaarset blokaadi 2...12-aastastel lastel täiendavalt ligikaudu 9 minuti võrra. Pidev ravimi täiendav annustamine ei põhjusta neuromuskulaarse blokeeriva toime kumuleerumist.

Puuduvad andmed soovitatavate säilitusannuste kohta alla 2-aastastel lastel. Siiski näitavad kliinilistest uuringutest alla 2-aastastel lastel saadud väga piiratud andmed, et säilitusannus 0,03 mg/kg võib pikendada kliiniliselt efektiivset neuromuskulaarset blokaadi opioidanesteesia ajal kuni 25 minutit.

#### Spontaanne taastumine

Kui on tekkinud neuromuskulaarsest blokaadist spontaanse taastumist tõendavad nähud, siis on aeg täieliku taastumiseni sõltumatu manustatud tsisatrakuuri annusest. Opioid- või propofoolanesteesia ajal on keskmine taastumisaeg 25%-lt 75%-ni ligikaudu 11 minutit ja 5%-lt 95%-ni ligikaudu 28 minutit.

## Pöörduvus

Tsisatrakuuri manustamisele järgnev neuromuskulaarne blokaad on kergesti pööratav antikoliinesteraaside standardannuste kasutamisel. Pärast antagonistliku aine manustamist keskmiselt 13% T<sub>1</sub> taastumisfaasis on keskmine taastumisaeg 25%-lt 75%-ni ligikaudu 2 minutit ja 25%-lt täieliku kliinilise taastumiseni (T<sub>4</sub>:T<sub>1</sub> suhe  $\geq$  0,7) ligikaudu 5 minutit.

### - **Kasutamine intravenoosse infusioonina**

#### *Annustamine täiskasvanutel ja 2...12-aastastel lastel*

Neuromuskulaarse blokaadi säilitamine saavutatakse Cisatracurium Kabi 2 mg/ml infusiooni abil. Pärast spontaanse taastumise nähtude tekkimist on soovitatav algne manustamiskiirus 3 µg/kg/min (0,18 mg/kg/h), et taastada 89% kuni 99% T<sub>1</sub> supressioon. Pärast esmast neuromuskulaarse blokaadi stabiliseerimisperioodi on enamikul patsientidest blokaadi sel tasemel hoidmiseks piisav infusioonikiirus 1...2 µg/kg/min (0,06...0,12 mg/kg/h).

Tsisatrakuuri manustamisel isofluraan- või enfluraananesteesia ajal on nõutav infusioonikiiruse vähendamine kuni 40% võrra (vt lõik 4.5).

Infusioonikiirus sõltub tsisatrakuuri kontsentratsioonist infusioonilahuses, neuromuskulaarse blokaadi soovitud astmest ja patsiendi kehakaalust. Järgnevas tabelis on antud juhised lahjendamata Cisatracurium Kabi 2 mg/ml infusiooniks.

Cisatracurium Kabi 2 mg/ml infusioonikiirus:

Patsiendi kehakaal (kg)	Annus (µg/kg/min)				Infusioonikiirus
	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

Püsiva kiirusega pideva infusiooniga ei kaasne neuromuskulaarse blokeeriva toime progresseeruvat suurenemist või vähenemist.

Pärast infusiooni lõpetamist on spontaanne taastumine neuromuskulaarsest blokaadist võrreldav taastumise kiirusega pärast üksiku boolussüste manustamist.

### - **Kasutamine intravenoosse boolussüstena ja/või intravenoosse infusioonina**

#### *Annustamine täiskasvanutel*

##### Intensiivraviosakonna (IRO) patsiendid

IRO-s võib Cisatracurium Kabi 2 mg/ml manustada täiskasvanud patsientidele boolusannusena ja/või infusioonina.

Täiskasvanud IRO patsientidele on soovitatav algne manustamiskiirus 3 µg/kg/min (0,18 mg/kg/h). Erinevatel patsientidel võib vajalik annus olla väga varieeruv ja see võib aja jooksul suurenda või väheneda. Kliinilistes uuringutes oli keskmine infusioonikiirus 3 µg/kg/min [vahemikus 0,5...10,2 µg/(kehakaalu) kg/min (0,03...0,6 mg/kg/h)].

IRO patsientidel oli täieliku spontaanse taastumise kestus pärast pikaajalist (kuni 6 ööpäeva) tsisatrakuuri infusiooni ligikaudu 50 minutit.

IRO patsientidel oli taastumisprofiil pärast tsisatrakuuri infusiooni sõltumatu infusiooni kestusest.

#### **Patsientide erirühmad**

#### *Annustamine eakatele patsientidele*

Eakatel patsientidel ei ole vaja annustamist muuta. Neil patsientidel on farmakodünaamiline profiil samasugune noortel täiskasvanutel täheldatuga, ehkki sarnaselt teiste neuromuskulaarsete blokaatoritega võib toime algus olla aeglasem.

#### *Annustamine neerukahjustusega patsientidele*

Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole vaja annust muuta.

Neil patsientidel on farmakodünaamiline profiil sarnane normaalse neerufunktsiooniga patsientidel täheldatuga, ent toime algus võib olla aeglasem.

#### *Annustamine maksakahjustusega patsientidele*

Lõppstaadiumis maksahaigusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Neil patsientidel on farmakodünaamiline profiil sarnane normaalse maksafunktsiooniga patsientidel täheldatuga, ent toime algus võib olla veidi kiirenenud.

#### *Annustamine kardiovaskulaarse haigusega patsientidele*

Kiire boolussüstena (5...10 sekundi jooksul) tõsise kardiovaskulaarse haigusega (*New York Heart Association* klass I...III) täiskasvanud patsientidele koronaararteri šunteerimisoperatsiooni ajal manustamisel ei ole tsisatrakuuri kasutamisega kaasnenud mingeid kliiniliselt olulisi kardiovaskulaarseid toimeid ühegi uuritud annuse puhul (maksimaalselt 0,4 mg/kg (8x ED<sub>95</sub>)). Siiski on vähe andmeid selles patsiendirühmas suuremate annustega kui 0,3 mg/kg kehakaalu kohta. Tsisatrakuuri ei ole uuritud südame kirurgiliste operatsioonide lapspatsientidel.

#### **Lapsed**

##### *Annustamine vastsündinutele (alla 1 kuu vanused)*

Tsisatrakuuri ei ole soovitatav kasutada vastsündinud lastel, sest seda ei ole antud patsiendirühmas uuritud.

#### **Manustamisviis**

Cisatracurium Kabi 2 mg/ml on ette nähtud intravenoosseks manustamiseks.

Cisatracurium Kabi 2 mg/ml ei sisalda antimikroobset säilitusainet ja on ette nähtud ainult ühekordseks annustamiseks.

Ravimit tuleb enne kasutamist alati visuaalselt kontrollida. Lahust tohib kasutada ainult juhul, kui see on selge ja värvitu või peaaegu värvitu kuni kergelt kollakas/rohekaskollane, praktiliselt ei sisalda võõrkehakesi ja lahuse konteiner on rikkumata. Kui visuaalne välimus on muutunud või kui konteiner on kahjustatud, tuleb ravim ära visata.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

#### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus tsisatrakuuri, atrakuuri või benseensulfoonhappe suhtes.

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

##### *Ravimispetsiifilised faktid*

Tsisatrakuur paralüseerib hingamislihaseid, samuti teisi skeetilihaseid, kuid sellel puudub teadaolevalt toime teadvusele või valulävele.

Tuleb rakendada ettevaatust tsisatrakuuri manustamisel patsientidele, kellel on esinenud ülitundlikkus teiste neuromuskulaatorsete blokaatorite suhtes, kuna ristuva tundlikkuse esinemissagedus teiste neuromuskulaatorsete blokaatoritega on teadete alusel suur (üle 50%).

Tsisatrakuur ei oma olulisi vagolüütilisi või ganglione blokeerivaid omadusi. Seetõttu ei oma tsisatrakuur kliiniliselt olulist toimet südame löögisagedusele ja ei neutraliseeri paljude anesteetikumide toimet või operatsiooni ajal toimuva vagaalse stimuleerimise tõttu tekkivat bradükardiat.

*Myasthenia gravis*'e ja teiste neuromuskulaatorsete haigusvormidega patsientidel on täheldatud tugevasti suurenenud tundlikkust mitte-depolariseerivate ainete suhtes. Neil patsientidel on soovitatav algannus mitte suurem kui 0,02 mg/kg.

Tugevad happe-aluse ja/või seerumi elektrolüütide kõrvalekalded võivad suurendada või vähendada patsientide tundlikkust neuromuskulaatorsete blokaatorite suhtes.

Puudub info tsisatrakuuri kasutamisest alla ühe kuu vanustel vastündinud lastel, sest seda ei ole antud patsiendirühmas uuritud.

Tsisatrakuuri ei ole uuritud patsientidel, kellel on anamneesis maliigne hüpertermia. Uuringud maliigsele hüpertermiale kalduvatel sigadel näitasid, et tsisatrakuur ei vallanda seda sündroomi.

Tsisatrakuuri ei ole uuritud patsientidel, kellel teostatakse operatsiooni indutseeritud hüpotermia tingimustes (25°C...28°C). Neil tingimustel on nõutav infusioonikiirus piisava kirurgilise relaksatsiooni säilitamiseks eeldatavasti oluliselt vähenenud.

Tsisatrakuuri ei ole uuritud põletustega patsientidel; tsisatrakuuri manustamisel nendele patsientidele tuleb aga arvestada võimalusega, et vajalikud on suuremad annused ja toimeaeg on lühenenud.

Cisatracurium Kabi 2 mg/ml on hüpotooniline lahus ja seda ei tohi manustada sama infusioonitee kaudu koos vereülekanedega.

#### *Intensiivraviosakonna (IRO) patsiendid*

Pärast suurte annuste manustamist labori katseloomadele põhjustas tsisatrakuuri ja atrakuuri metaboliit laudanosiin mõõduvat hüpotensiooni ning mõnedel liikidel tserebraalseid ärritusnähtusid. Kõige sensitiivsematel loomaliikidel esinesid need toimed samasuguste laudasini kontsentratsioonide puhul plasmas nagu on täheldatud mõnedel IRO patsientidel pärast atrakuuri pikaajalist infusiooni.

Kooskõlas asjaoluga, et tsisatrakuuri puhul on vajalik väiksem infusioonikiirus, on laudanosiini kontsentratsioon plasmas ligikaudu üks kolmandik sellest, mis esineb pärast atrakuuri infusiooni.

Harvadel juhtudel on IRO patsientidel teatatud krampidest pärast atrakuuri ja teiste ravimite manustamist. Neil patsientidel oli tavaliselt üks või mitu krampidele predisponeerivat haigusseisundit (nt koljutrauma, hüpoksiline entsefalopaatia, ajuturse, viirusentsefaliit, ureemia). Põhjuslikku seost laudanosiiniga ei ole tuvastatud.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Paljude ravimite puhul on näidatud, et need mõjutavad mitte-depolariseerivate blokaatorite toime ulatust ja/või kestust; nende hulka kuuluvad muuhulgas:

##### *Toimet tugevdavad:*

- anesteetikumid, nt enfluraan, isofluraan, halotaan (vt lõik 4.2) ja ketamiin;
- teised mitte-depolariseerivad neuromuskulaarsed blokaatorid;
- teised ravimid, nt antibiootikumid (sh aminoglükosiidid, polümüksiinid, spektinomütsiin, tetratsükliinid, linkomütsiin ja klindamütsiin);
- antiarütmikumid (sh propranolool, kaltsiumikanali blokaatorid, lidokaiin, prokaiinamiid ja kinidiin);
- diureetikumid (sh furosemiid ja võimalik, et tiasiidid, mannitool ja atsetasoolamiid);
- magneesiumi ja liitiumi soolad ning
- ganglioniblokaatorid (trimetafaan, heksametonium).

Harvadel juhtudel võivad teatud ravimid süvendada või varjata latentset *myasthenia gravis*'t või isegi põhjustada müasteenilist sündroomi; tulemuseks võib olla suurenenud tundlikkus mitte-depolariseerivate neuromuskulaarsete blokaatorite suhtes. Selliste ravimite hulka kuuluvad mitmesugused antibiootikumid, beetablokaatorid (propranolool, oksprenolool), antiarütmikumid (prokaiinamiid, kinidiin), reumavastased ained (klorokviin, D-penitsillamiin), trimetafaan, kloorpromasiin, hormoonid, fenütoiin ja liitium.

Suksametoniumi manustamine mitte-depolariseerivate neuromuskulaarsete blokaatorite toime pikendamiseks võib põhjustada pikenenud ja täieliku blokaadi, mida on raske kupeerida antikoliinesteraasidega.

#### *Toime vähenemine:*

Toime vähenemist on täheldatud pärast varasemat pikaajalist fenütoiini või karbamasepiini manustamist.

Ravi antikoliinesteraasidega, mida kasutatakse sageli Alzheimeri tõve ravis (nt donepesiil) võib lühendada tsisatrakuuriga saavutatud neuromuskulaarse blokaadi kestust ja vähendada selle ulatust.

#### *Toime puudumine:*

Suksametoniumi eelnev manustamine ei mõjuta tsisatrakuuri boolusannusele järgneva neuromuskulaarse toime kestust või nõutavat infusioonikiirust.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Puuduvad piisavad andmed tsisatrakuuri kasutamise kohta rasedatel naistel. Loomkatsed ei ole piisavad, et hinnata toimet tiinusele, embrüo/loote arengule, poegimisele ja sünnijärgsele arengule (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimestele on teadmata.

Cisatracurium Kabi 2 mg/ml ei tohi raseduse ajal kasutada.

### Imetamine

Ei ole teada, kas tsisatrakuur või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima.

Riski rinnaga toidetavale imikule ei saa välistada. Lühikese poolväärtusaja tõttu ei ole toimet rinnaga toidetavale imikule oodata, kui ema alustab rinnaga toitmist uuesti pärast seda, kui ravimi toime on möödunud. Ettevaatusabinõuna tuleb imetamine katkestada ravi ajaks ja vähemalt 12-ks tunniks pärast Cisatracurium Kabi 2 mg/ml manustamist.

### Fertiilsus

Fertiilsuse uuringuid ei ole tehtud.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Sarnaselt kõigile teistele anesteetikumidele mõjutab Cisatracurium Kabi 2 mg/ml tugevalt autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Pärast tsisatrakuuranesteesiati ei tohi patsient juhtida autot ega käsitseda masinaid.

Ajalised piirid määrab arst individuaalselt.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõrvaltoimete esinemissagedused on liigitatud järgmistesse kategooriatesse:

Väga sage	$\geq 1/10$
Sage	$\geq 1/100$ kuni $< 1/10$
Aeg-ajalt	$\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$

Harv	$\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$
Väga harv	$< 1/10\ 000$
Teadmata	Ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

#### *Immuunsüsteemi häired:*

Väga harv: Anafülaktilised reaktsioonid

Pärast neuromuskulaarsete blokaatorite manustamist on täheldatud erineva raskusastmega anafülaktilisi reaktsioone. Väga harva on teatatud rasketest anafülaktilistest reaktsioonidest patsientidel, kes said tsisatrakuuri koos ühe või mitme anesteetikumiga.

#### *Südamehäired:*

Sage: Bradükardia

#### *Vaskulaarsed häired:*

Sage: Hüpotensioon

Aeg-ajalt: Nahaõhetus

#### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:*

Aeg-ajalt: Bronhospasm

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused:*

Aeg-ajalt: Lööve

#### *Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:*

Väga harv: Müopaatia, lihasnõrkus

On laekunud mõned teated lihasnõrkuse ja/või müopaatia tekkest pärast lihaslõõgastite pikaajalist kasutamist raskelt haigetel patsientidel IRO-s. Enamik patsientidest olid saanud kaasnevalt kortikosteroide. Seoses tsisatrakuuriga on sellistest juhtudest teatatud harva ja põhjuslikku seost ei ole tuvastatud.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

#### *Sümptomid ja nähud*

Tsisatrakuuri üleannustamisel on eeldatavasti peamisteks nähtudeks lihaste paralüüsi kestuse pikenedamine koos sellest tingitud tagajärgedega.

#### *Ravi*

Hädavajalik on säilitada kopsude ventileerimine ja arteriaalne oksügeniseerimine kuni piisava spontaanse hingamise taastumiseni. Võimalik, et vajalikuks võib osutuda täielik sedatsioon, kuna tsisatrakuur ei mõjuta teadvust. Taastumist saab kiirendada, manustades antikoliinesteraase, kuni avalduvad spontaanse taastumise märgid.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: perifeerse toimega müorelaksandid, teised kvaternaarsed ammooniumiühendid,  
ATC-kood: M03AC11



Tsisatrakuur on keskmise kestusega mitte-depolariseeriv skeletilihaste bensüülisokvinoliin-relaksant.

Kliinilised uuringud inimesel on näidanud, et tsisatrakuuriga ei kaasne annusest sõltuvat histamiini vabanemist isegi mitte annuste puhul alates 8 x ED<sub>95</sub>.

#### *Toimemehhanism*

Tsisatrakuur seondub mootorsete lõpp-plaatide kolinergilistele retseptoritele, põhjustades neuromuskulaarse ülekande konkureeriva blokaadi. See toime on täielikult pöörduv antikoliinesteraaside, nt neostigmiini või edrofooniumi manustamisel.

Tsisatrakuuri ED<sub>95</sub> (annus, mis on vajalik, et saavutada *adductor pollicis* lihaskontraktsiooni vastusreaktsiooni 95%-line vähenemine ulnaarnärvi stimulatsioonile) on opioidanesteesia (tiopentoon/fentanüül/midasolaam) ajal arvestuslikult 0,05 mg/kg kehakaalu kohta.

Tsisatrakuuri ED<sub>95</sub> on lastel halotaanesteesia ajal 0,04 mg/kg.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### *Biotransformatsioon/eritumine*

Tsisatrakuur läbib organismis degradeerumisprotsessid füsioloogilise pH ja temperatuuri juures, Hofmanni eliminatsiooni (keemiline protsess) kaudu, mille käigus moodustuvad laudanosiin ja monokvaternaarne akrülaatmetaboliit. Monokvaternaarne akrülaatmetaboliit hüdrolyüsitakse mitespetsiifiliste plasmaesteraaside poolt monokvaternaarseks alkoholmetaboliidiks. Tsisatrakuuri eliminatsioon on suures ulatuses organitest sõltumatu, kuid antud metaboliitide peamised rajad on maksas ja neerudes.

Need metaboliidid ei avalda neuromuskulatoorset blokeerivat toimet.

#### *Farmakokineetika täiskasvanud patsientidel*

Tsisatrakuuri mitte-kompartmentaalne farmakokineetika on uuritud annusevahemikus (0,1...0,2 mg/kg, st 2...4 x ED<sub>95</sub>) annusest sõltumatu.

Populatsiooni farmakokineetika modelleerimine kinnitab ja laiendab neid leide kuni annuseni 0,4 mg/kg (8 x ED<sub>95</sub>). Farmakokineetilised parameetrid pärast tsisatrakuuri annust 0,1 ja 0,2 mg/kg manustamist tervetele täiskasvanud kriurgilistele patsientidele on kokku võetud alljärgnevas tabelis:

Parameeter	Keskmine väärtuste vahemik
Kliirens	4,7...5,7 ml/min/kg
Tasakaaluseisundi jaotusmaht	121...161 ml/kg
Eliminatsiooni poolväärtusaeg	22...29 min

#### *Farmakokineetika eakatel patsientidel*

Tsisatrakuuri farmakokineetikas puuduvad kliiniliselt olulised erinevused eakatel ja noortel täiskasvanud patsientidel. Samuti jääb muutumatuks taastumisprofiil.

#### *Farmakokineetika neeru/maksakahjustusega patsientidel*

Tsisatrakuuri farmakokineetikas puuduvad kliiniliselt olulised erinevused lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientide või lõppstaadiumis maksahaigusega patsientide ning tervete täiskasvanud patsientide vahel. Samuti jäävad muutumatuks nende taastumisprofiilid.

#### *Farmakokineetika infusioonide ajal*

Pärast tsisatrakuuri infusioone on tsisatrakuuri farmakokineetika samasugune nagu pärast üksikut boolussüstet. Tsisatrakuuri infusioonile järgnev taastumisprofiil ei sõltu infusiooni kestusest ja on samasugune nagu pärast üksikut boolussüstet.

#### *Farmakokineetika intensiivraviosakonna (IRO) patsientidel*

Tsisatrakuuri farmakokineetika IRO patsientidel, kes saavad pikaajalisi infusioone, on samasugune kui tervetel täiskasvanud kirurgilistel patsientidel, kes saavad infusioone või üksikuid boolussüsteid. Pärast tsisatrakuuri infusioone IRO patsientidele ei sõltu taastumisprofiil infusiooni kestusest. Neeru- ja /või maksafunktsiooni kõrvalekalletega IRO patsientidel on metaboliitide kontsentratsioonid suuremad (vt lõik 4.4). Need metaboliidid ei soodusta neuromuskulaarset blokaadi.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Tsisatrakuur ei olnud mutageenne *in vitro* mutageensustestides kontsentratsioonide puhul kuni 5000 µg/plaat.

*In vivo* tsütogeneetilises uuringus rottidel ei täheldatud olulisi kromosomaalseid kõrvalekaldeid subkutaansete annusteni kuni 4 mg/kg.

Tsisatrakuur osutus mutageenseks *in vitro* hiire lümfoomiraku mutageensusuuringus 40 µg/ml ja suuremates kontsentratsioonides.

Üksik positiivne mutageenne vastus toimeaine suhtes, mida kasutatakse harva ja/või lühiaegselt, on küsitava kliinilise tähtsusega.

Kantserogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud.

Fertiilsusuuringuid ei ole läbi viidud. Reproduktiivsuse uuringutes rottidel ei ole avaldunud mingeid tsisatrakuuri kõrvaltoimeid loote arengule.

Intra-arteriaalse lokaalse tolerantsi uuringu tulemused küülikutel on näidanud, et tsisatrakuuri süste on hästi talutav ja ravimist tingitud muutusi ei täheldatud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

1% benseensulfoonhape (pH kohandamiseks)  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Kuna tsisatrakuur on stabiilne ainult happelistes lahustes, ei tohi seda segada samas süstlas või manustada samaaegselt sama nõela kaudu koos aluseliste lahustega, nt tiopentoon-naatriumiga.

See ravim ei sobi kokku ketorolaki, trometamooli või propofooli süsteemulsiooniga.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

*Avamata ampull:* 2 aastat

*Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist:*

Ravim tuleb ära kasutada otsekohe pärast ampulli avamist.

*Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist:*

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida ampullid välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist ja esmast avamist vt lõik 6.3.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

2,5 ml, 5 ml ja 10 ml värvitust I tüüpi klaasist ampullid

Pakendid:

1 ampull x 2,5 ml

5 ampulli x 2,5 ml

10 ampulli x 2,5 ml

50 ampulli x 2,5 ml

1 ampull x 5 ml

5 ampulli x 5 ml

10 ampulli x 5 ml

50 ampulli x 5 ml

1 ampull x 10 ml

5 ampulli x 10 ml

10 ampulli x 10 ml

50 ampulli x 10 ml

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pärast lahjendamist kas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahuses, 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi ja 50 mg/ml (5%) glükoosi lahuses või 50 mg/ml (5%) glükoosi lahuses kontsentratsioonini 0,1...2 mg tsisatrakuuri/ml on Cisatracurium Kabi 2 mg/ml füüsiliselt ja keemiliselt stabiilne 24 tundi temperatuuril 25°C.

Tsisatrakuuri kokkusobivus järgmiste perioperatiivsel perioodil sagedasti kasutatavate ravimpreparaatidega on tõestatud, segades neid tingimustes, mis simuleerivad ravimi manustamist intravenoosse infusioonisüsteemi Y-süstepordi kaudu: alfentanüülvesinikkloriid, droperidool, fentanüültsittraat, midasolaamvesinikkloriid ja sufentanüültsittraat. Teiste toimeainete manustamisel läbi sama kateetrinõela või kanüüli koos tsisatrakuuriga on soovitatav, et pärast iga ravimi manustamist loputatakse süsteem läbi piisava koguse sobiva intravenoosse vedelikuga, nt 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Fresenius Kabi Polska Sp.zo.o.

Al. Jerozolimskie 134

02-305 Warszawa

Poola

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

752511

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.08.2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.07.2016

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

juuli 2016