

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cisatracurio Pfizer 2 mg/ml Soluzione Iniettabile/per Infusione

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cisatracurio Pfizer 2 mg come Cisatracurio besilato 2,7 mg per 1 ml

Ogni flaconcino da 2,5 ml contiene 5 mg di Cisatracurio come Cisatracurio besilato 6,7 mg

Ogni flaconcino da 5 ml contiene 10 mg di Cisatracurio come Cisatracurio besilato 13,4 mg

Ogni flaconcino da 10 ml contiene 20 mg di Cisatracurio come Cisatracurio besilato 26,8 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/per infusione

Soluzione incolore o di colore giallo chiaro o giallo-verdastro.

pH: 3,0 - 3,7

Osmolarità: 8 mOsmol/l

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il cisatracurio è indicato per l'uso durante procedure chirurgiche, in altre procedure e nella terapia intensiva in adulti e bambini di età superiore a un mese. Può essere impiegato in aggiunta all'anestesia generale o alla sedazione nell'unità di terapia intensiva (UTI) per rilassare i muscoli scheletrici e per facilitare l'intubazione tracheale e la ventilazione meccanica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il cisatracurio deve essere somministrato solo da un'anestesista o sotto la supervisione di anestesisti o altri medici che sono familiari con l'impiego e gli effetti degli agenti bloccanti neuromuscolari. Devono essere disponibili attrezzature per l'intubazione tracheale e per il mantenimento della ventilazione polmonare e un'adeguata ossigenazione arteriosa.

Il cisatracurio non deve essere miscelato nella stessa siringa o somministrato contemporaneamente attraverso lo stesso ago con cui viene somministrato il propofol emulsione iniettabile né con soluzioni alcaline come il tiopentone sodico (vedere paragrafo 6.2).

Questo medicinale non contiene conservanti antimicrobici ed è destinato all'uso in un singolo paziente.

Raccomandazioni per il monitoraggio

Come per gli altri agenti bloccanti neuromuscolari, si raccomanda di monitorare la funzionalità neuromuscolare durante l'uso del cisatracurio per personalizzare le dosi necessarie.

Uso mediante iniezione endovenosa in bolo

Posologia negli adulti

Intubazione tracheale: la dose di intubazione raccomandata di Cisatracurio per gli adulti è di 0,15 mg/kg (peso corporeo). Questa dose produceva condizioni da buone a eccellenti per l'intubazione tracheale 120 secondi dopo la somministrazione di cisatracurio, dopo induzione dell'anestesia con propofol.

Dosi superiori ridurranno il tempo di comparsa del blocco neuromuscolare.

La seguente tabella riassume i dati farmacodinamici medi seguenti alla somministrazione di Cisatracurio a dosi da 0,1 a 0,4 mg/kg (peso corporeo) in pazienti adulti sani durante anestesia con oppioidi (tiopentone/fentanil/midazolam) o propofol.

Dose iniziale mg/kg (peso corporeo) di cisatracurio	Tipo di anestesia di base	Tempo per la riduzione del 90% T1* (min)	Tempo per la riduzione massima di T1* (min)	Tempo per il recupero spontaneo del 25% di T1* (min)
0,1	Oppioide	3,4	4,8	45
0,15	Propofol	2,6	3,5	55
0,2	Oppioide	2,4	2,9	65
0,4	Oppioide	1,5	1,9	91

* T1Risposta come singola contrazione o come primo componente di una sequenza di quattro stimoli consecutivi applicati al muscolo adduttore del pollice dopo stimolazione elettrica sopramassimale del nervo ulnare.

L'anestesia con l'enflurano o con l'isoflurano può estendere la durata dell'efficacia clinica di una dose iniziale di cisatracurio fino al 15%.

Mantenimento: il blocco neuromuscolare può essere esteso con dosi di mantenimento di cisatracurio. Una dose di 0,03 mg/kg (peso corporeo) fornisce approssimativamente 20 minuti aggiuntivi di blocco neuromuscolare di efficacia clinica durante anestesia con oppioidi o propofol.

Dosi di mantenimento consecutive non determinano un prolungamento progressivo dell'effetto.

Recupero spontaneo: una volta che il recupero spontaneo dal blocco neuromuscolare è in corso, la velocità è indipendente dalla dose di cisatracurio somministrata. Durante anestesia con oppioidi o propofol, i tempi mediani di recupero dal 25 al 75% e dal 5 al 95% sono rispettivamente di circa 13 e 30 minuti.

Reversibilità: il blocco neuromuscolare successivo alla somministrazione di cisatracurio è facilmente reversibile con dosi standard di agenti anticolinesterasici. I tempi medi di recupero dal 25 al 75% e di recupero clinico completo ($T_4:T_1$ rapporto $\geq 0,7$) sono di circa 4 e 9 minuti rispettivamente, dopo somministrazione dell'agente antagonista con una media del 10% di recupero di T_1 .

Posologia nei pazienti pediatrici

Intubazione tracheale (pazienti pediatrici di età compresa tra un mese e 12 anni): come negli adulti, la dose di intubazione raccomandata di cisatracurio è di 0,15 mg/kg (peso corporeo) somministrata rapidamente nel corso di 5 - 10 secondi. Questa dose produce condizioni da buone a eccellenti per l'intubazione tracheale 120 secondi dopo l'iniezione di cisatracurio. I dati farmacodinamici per questa dose sono presentati nelle tabelle che seguono.

Non sono stati condotti studi sul cisatracurio per l'intubazione nella classe III-IV ASA dei pazienti pediatrici. Esistono dati limitati sull'uso di cisatracurio in pazienti pediatrici di età inferiore a due anni sottoposti ad un intervento chirurgico prolungato o maggiore.

In pazienti pediatrici di età compresa tra un mese e 12 anni, il cisatracurio ha una durata dell'efficacia clinica inferiore e un profilo di recupero spontaneo più rapido rispetto a quanto osservato in adulti in condizioni anestetiche simili. Piccole differenze nel profilo farmacodinamico sono state osservate tra gli intervalli di età da 1 a 11 mesi e da 1 a 12 anni e sono riassunte nelle tabelle seguenti.

Pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 11 mesi

Dose di Cisatracuri	Tipo di anestesia	Tempo per la	Tempo per la	Tempo per il recupero
----------------------------	--------------------------	---------------------	---------------------	------------------------------

o mg/kg (peso corporeo)		riduzione del 90% (min)	riduzione massima (min)	spontaneo del 25% di T1 (min)
0,15	Alotano	1,4	2,0	52
0,15	Oppioide	1,4	1,9	47

Pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 12 anni

Dose mg/kg di Cisatracurio (peso corporeo)	Tipo di anestesia di base	Tempo per la soppressione del 90% (min)	Tempo per la soppressione massima (min)	Tempo per il recupero spontaneo del 25% di T1 (min)
0,15	Alotano	2,3	3,0	43
0,15	Oppioide	2,6	3,6	38

Quando cisatracurio non è necessario per l'intubazione: può essere usata una dose inferiore a 0.15 mg/kg. Dati farmacodinamici per dosaggi di 0.08 e 0.1 mg/kg per pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 12 anni sono presentati nella tabella che segue:

Dose mg/kg (peso corporeo) di cisatracurio	Tipo di anestesia di base	Tempo per la soppressione del 90% (min)	Tempo per la soppressione massima (min)	Tempo per il recupero spontaneo del 25% di T1 (min)
0,08	Alotano	1,7	2,5	31
0,1	Oppioide	1,7	2,8	28

La somministrazione di cisatracurio dopo quella di suxametonio non è stata studiata in pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.5).

L'alotano può estendere la durata dell'efficacia clinica di una dose di cisatracurio fino al 20%. Non sono disponibili informazioni sull'uso di cisatracurio nei bambini durante anestesia con altri agenti anestetici a base di fluorocarbonio alogenato, ma questi agenti possono estendere la durata dell'efficacia clinica di una dose di cisatracurio.

Mantenimento (pazienti pediatrici di età compresa tra 2-12 anni): il blocco neuromuscolare può essere prolungato con delle

dosi di mantenimento di cisatracurio. In pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 12 anni, una dose di 0,02 mg/kg (peso corporeo) fornisce approssimativamente nove minuti aggiuntivi di efficacia clinica del blocco neuromuscolare durante anestesia con alotano. Dosi di mantenimento consecutive non determinano un prolungamento progressivo dell'effetto.

Non sono disponibili dati sufficienti per raccomandazioni specifiche per le dosi di mantenimento in pazienti pediatrici di età inferiore ai due anni. Tuttavia, dati molto limitati derivanti da studi clinici su pazienti pediatrici di età inferiore ai due anni indicano che una dose di mantenimento di 0,03 mg/kg può estendere l'efficacia clinica del blocco neuromuscolare per un periodo fino a 25 minuti durante anestesia con oppioidi.

Recupero spontaneo: una volta che il recupero dal blocco neuromuscolare è in atto, la velocità è indipendente dalla dose di cisatracurio somministrata. Durante anestesia con oppioidi o alotano, i tempi mediani di recupero dal 25 al 75% e dal 5 al 95% sono di circa 11 e 28 minuti, rispettivamente.

Reversibilità: il blocco neuromuscolare successivo alla somministrazione di cisatracurio è facilmente reversibile con dosi standard di agenti anticolinesterasici. I tempi medi di recupero dal 25 al 75% e di recupero clinico completo ($T_4:T_1$ rapporto $\geq 0,7$) sono di circa 2 e 5 minuti rispettivamente, dopo somministrazione dell'agente antagonista con una media di recupero del 13% T_1 .

Uso mediante infusione endovenosa

Posologia in adulti e in bambini di età compresa tra 2 e 12 anni

Il mantenimento del blocco neuromuscolare può essere ottenuto mediante infusione di cisatracurio. Una velocità di infusione iniziale di 3 µg/kg (peso corporeo)/min (0,18 mg/kg/ora) è raccomandata per ripristinare una soppressione di T_1 dall'89 al 99% dopo i segni di recupero spontaneo. Dopo un periodo iniziale di stabilizzazione del blocco neuromuscolare, una velocità da 1 a 2 µg/kg (peso corporeo)/min (0,06 a 0,12 mg/kg/ora) deve essere idonea a mantenere il blocco in questo intervallo nella maggior parte dei pazienti.

Quando il cisatracurio viene somministrato durante anestesia con isoflurano o enflurano può essere necessaria una riduzione della velocità di infusione fino al 40% (vedere paragrafo 4.5).

La velocità di infusione dipenderà dalla concentrazione di cisatracurio nella soluzione di infusione, dal grado desiderato di blocco neuromuscolare e dal peso del paziente. La seguente tabella

fornisce linee guida per la somministrazione di cisatracurio non diluito.

Velocità di somministrazione per infusione di Cisatracurio Pfizer iniettabile 2 mg/ml

Paziente (peso corporeo) (kg)	Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)				Velocità di infusione
	1,0	1,5	2,0	3,0	
20	0,6	0,9	1,2	1,8	ml/ora
70	2,1	3,2	4,2	6,3	ml/ora
100	3,0	4,5	6,0	9,0	ml/ora

L'infusione continua a velocità costante di cisatracurio non è associata ad aumento o riduzione progressiva dell'effetto bloccante neuromuscolare.

Dopo l'interruzione dell'infusione di cisatracurio, il recupero spontaneo dal blocco neuromuscolare procede a una velocità paragonabile a quella osservata a seguito di somministrazione di un singolo bolo.

Posologia nei neonati (di età inferiore a un mese)

L'impiego di cisatracurio non è raccomandato in quanto non è stato studiato in questa popolazione di pazienti.

Posologia nei pazienti anziani

Non è richiesta alcuna modifica della dose nei pazienti anziani. In questi pazienti il cisatracurio ha un profilo farmacodinamico simile a quello osservato in pazienti giovani e adulti ma, come con altri bloccanti neuromuscolari, esso può avere un'induzione leggermente più lenta.

Posologia nei pazienti con compromissione renale

Non è richiesta alcuna modifica della dose nei pazienti con insufficienza renale.

In questi pazienti cisatracurio ha un profilo farmacodinamico simile a quello osservato in pazienti con normale funzionalità renale ma può avere un'induzione leggermente più lenta.

Posologia nei pazienti con compromissione epatica

Non è richiesta alcuna modifica della dose nei pazienti con malattia epatica all'ultimo stadio. In questi pazienti il cisatracurio ha un profilo farmacodinamico simile a quello osservato in pazienti con normale funzionalità epatica ma può avere un'induzione leggermente più rapida.

Posologia nei pazienti con malattie cardiovascolari

Quando viene somministrato mediante iniezione rapida in bolo (nel corso di 5-10 secondi) a pazienti adulti con malattia cardiovascolare grave (classe I-III della New York Heart Association) che vengono sottoposti a un intervento chirurgico di innesto di bypass coronarico (CABG), cisatracurio non è stato associato a effetti cardiovascolari clinicamente significativi a qualsiasi dose studiata (fino a 0,4 mg/kg (8x ED₉₅) inclusa. Tuttavia, sono disponibili dati limitati per dosi superiori a 0,3 mg/kg in questa popolazione di pazienti).

Il cisatracurio non è stato studiato in bambini sottoposti a chirurgia cardiaca.

Posologia nei pazienti in unità di terapia intensiva (UTI)

Il cisatracurio può essere somministrato mediante dose in bolo e/o infusione a pazienti adulti in UTI.

Una velocità di infusione iniziale di cisatracurio di 3 µg/kg (peso corporeo)/min (0,18 mg/kg/ora) è raccomandata per pazienti adulti UTI. Possono esistere ampie variazioni tra pazienti in termini di dosaggi richiesti e questi possono aumentare o ridursi con il tempo. Negli studi clinici la velocità di infusione media è stata di 3 µg/kg/min [intervallo da 0,5 a 10,2 µg/kg (peso corporeo)/min (0,03 a 0,6 mg/kg/ora)].

Il tempo mediano per il recupero spontaneo completo dopo infusione prolungata (fino a 6 giorni) di cisatracurio in pazienti UTI è stato approssimativamente pari a 50 minuti.

Velocità di infusione di Cisatracurio Pfizer 5 mg/ml iniettabile

Paziente (peso corporeo) (kg)	Dose (µg/kg/min)				Velocità di infusione
	1,0	1,5	2,0	3,0	
70	0,8	1,2	1,7	2,5	ml/ora
100	1,2	1,8	2,4	3,6	ml/ora

Il profilo di recupero dopo infusioni di cisatracurio in pazienti UTI è indipendente dalla durata dell'infusione.

4.3 Controindicazioni

Questo medicinale è controindicato in pazienti con ipersensibilità nota al cisatracurio, all'atracurio o all'acido benzensolfonico.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il cisatracurio paralizza i muscoli respiratori nonché altri muscoli scheletrici ma non ha nessun effetto noto sul livello di coscienza o sulla soglia del dolore.

Il cisatracurio deve essere somministrato soltanto sotto la supervisione di anestetisti o altri medici con esperienza sull'utilizzo e sull'attività degli agenti bloccanti neuromuscolari. Devono essere disponibili attrezzature per l'intubazione tracheale e per il mantenimento della ventilazione polmonare e di un'adeguata ossigenazione arteriosa.

Sono state segnalate gravi reazioni anafilattiche agli agenti bloccanti neuromuscolari. Queste reazioni possono, in alcuni casi, essere pericolose per la vita e fatali. A causa della potenziale gravità di queste reazioni, devono essere intraprese le precauzioni necessarie, come la disponibilità immediata di un trattamento di emergenza del caso. Precauzioni devono anche essere prese in quei pazienti che hanno avuto precedenti reazioni anafilattiche ad altri agenti bloccanti neuromuscolari, in quanto è stata segnalata reattività crociata tra bloccanti neuromuscolari, sia depolarizzanti e non depolarizzanti. (vedere paragrafo 4.3).

Il cisatracurio non ha significative proprietà di blocco gangliare e vagale, pertanto, non ha effetti clinicamente significativi sulla frequenza cardiaca e non contrasta la bradicardia prodotta da molti agenti anestetici o da stimolazione vagale durante l'intervento chirurgico.

Pazienti con miastenia grave e altre forme di malattie neuromuscolari hanno mostrato una sensibilità molto superiore ad agenti bloccanti non depolarizzanti. In questi pazienti si raccomanda una dose iniziale non superiore a 0,02 mg/kg.

Gravi alterazioni dell'equilibrio acido-base e degli elettroliti del siero possono aumentare o ridurre la sensibilità dei pazienti ai bloccanti neuromuscolari.

Non è disponibile alcuna informazione sull'uso del cisatracurio in neonati di età inferiore a un mese poiché esso non è stato studiato in questa popolazione di pazienti.

Cisatracurio non è stato studiato in pazienti con un'anamnesi di ipertermia maligna. Studi sui suini con predisposizione a ipertermia maligna hanno indicato che il cisatracurio non scatena questa sindrome.

Non sono stati condotti studi con cisatracurio in pazienti sottoposti a chirurgia con ipotermia indotta (da 25 a 28°C). Come con altri bloccanti neuromuscolari la velocità di infusione necessaria per

mantenere un adeguato rilassamento chirurgico in queste condizioni può essere significativamente ridotta.

Il cisatracurio non è stato studiato in pazienti con ustioni; tuttavia come con altri agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti è necessario prendere in considerazione la possibilità di un incremento delle dosi richieste e di una riduzione della durata di azione se l'iniezione del cisatracurio viene somministrata a questi pazienti.

Il cisatracurio è ipotonico e non deve essere somministrato mediante il sistema di infusione di una trasfusione di sangue.

Pazienti in unità di terapia intensiva (UTI):

Quando somministrata ad animali da laboratorio a dosi elevate, la laudanosina, un metabolita del cisatracurio e dell'atracurio, è stata associata a ipotensione transitoria e, in alcune specie, a effetti di eccitazione cerebrale. Nelle specie animali più sensibili, questi effetti si verificavano a concentrazioni di laudanosina nel plasma simili a quelle osservate in alcuni pazienti UTI dopo infusione prolungata di atracurio.

In accordo con la ridotta velocità di infusione di cisatracurio necessaria, le concentrazioni di laudanosina nel plasma sono approssimativamente pari a un terzo di quelle dopo infusione con atracurio.

Sono state raramente riportate crisi convulsive in pazienti UTI che hanno ricevuto atracurio e altri agenti. Tali pazienti presentavano di solito una o più condizioni patologiche predisponenti a crisi convulsive (per esempio trauma cranico, encefalopatia ipossica, edema cerebrale, encefalite virale, uremia). Non è stata stabilita una relazione causale con la laudanosina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

E' stato dimostrato che molti medicinali influenzano l'entità e/o la durata dell'azione dei bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti, compresi i seguenti:

Effetto aumentato:

Con anestetici come enflurano, isoflurano, alotano (vedere paragrafo 4.2) e ketamina, con altri bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti o con altri medicinali come antibiotici (compresi aminoglicosidi, polimixine, spectinomycin, tetracicline, lincomicina e clindamicina), medicinali antiaritmici (compreso propranololo, calcio antagonisti, lignocaina, procainamide e chinidina), diuretici, (compresi furosemide e possibilmente tiazidi, mannitolo e acetazolamide), sali di magnesio e di litio e medicinali di blocco del ganglio (trimetofano, esametonio).

Un effetto ridotto è stato osservato nei pazienti in terapia cronica con fenitoina o carbamazepina.

La somministrazione precedente di suxametonio non ha alcun effetto sulla durata del blocco neuromuscolare dopo dosi in bolo di cisatracurio o sulla velocità di infusione necessaria.

La somministrazione di suxametonio per prolungare gli effetti dei bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti può dare come risultato un blocco prolungato e complesso che può essere difficile da antagonizzare con anticolinesterasici.

Raramente, alcuni medicinali possono aggravare o rendere manifesta una miastenia grave latente o di fatto indurre una sindrome miastenica; è possibile che si presenti sensibilità aumentata ad agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti. Tali medicinali includono vari antibiotici, β -bloccanti (propranololo, oxprenololo), medicinali antiaritmici (procainamide, chinidina), medicinali antireumatici (cloroquina, D-penicillamina), trimetafano, clorpromazina, steroidi, fenitoina e litio.

Il trattamento con anticolinesterasici, usati comunemente nel trattamento del morbo di Alzheimer, per esempio donepezil, può accorciare la durata e ridurre l'entità del blocco neuromuscolare con cisatracurio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Ci sono dati insufficienti sull'uso di cisatracurio in gravidanza. Studi condotti su animali non sono sufficienti per la tossicità riproduttiva, sullo sviluppo embrio/fetale, sul parto e sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Cisatracurio non deve essere utilizzato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se il cisatracurio o i suoi metaboliti sono escreti nel latte umano. Non è possibile escludere rischi per lattanti. A causa della breve emivita, si prevede che non vi sia alcun effetto sul lattante se la madre riprende l'allattamento dopo la scomparsa degli effetti della sostanza. Per precauzione, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento e per almeno 12 ore dopo la somministrazione del medicinale.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Questa precauzione non è rilevante per l'uso del cisatracurio. Questo medicinale verrà sempre usato in associazione a un anestetico generale, e di conseguenza sono valide le consuete precauzioni relative allo svolgimento di attività dopo anestesia generale.

4.8 Effetti indesiderati

Per determinare la frequenza da molto comune a non comune delle reazioni avverse, sono stati utilizzati dati provenienti da studi clinici interni.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di frequenza utilizzando la seguente convenzione:

Molto comune (1/10)

Comune (1/100 a <1/10)

Non comune (1/1.000 a <1/100)

Raro (1/10.000 a <1/1.000)

Molto raro (<1/10.000)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie cardiache	Comune	Bradycardia
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Reazione anafilattica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro	Miopatia, debolezza muscolare
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Broncospasmo
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Reazione cutanea
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione
	Non comune	Vampate cutanee

Sono state osservate reazioni anafilattiche di diverso livello di gravità dopo la somministrazione di agenti bloccanti neuromuscolari. Molto raramente sono state segnalate gravi

reazioni anafilattiche in pazienti ai quali è stato somministrato cisatracurio insieme a uno o più anestetici.

Sono stati segnalati alcuni casi di debolezza muscolare e/o miopatia dopo un uso prolungato di rilassanti muscolari in pazienti gravemente malati in UTI. La maggior parte dei pazienti riceveva in concomitanza corticosteroidi. Questi eventi sono stati segnalati raramente con cisatracurio e non è stata determinata una relazione causale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Si prevede che una paralisi prolungata dei muscoli con le relative conseguenze siano i segni principali del sovradosaggio con questo medicinale.

Trattamento

E' essenziale mantenere la ventilazione polmonare e l'ossigenazione arteriosa fino al ristabilirsi di una respirazione spontanea adeguata. Sarà necessaria una sedazione completa dato che lo stato di coscienza non viene compromesso dal cisatracurio. Il recupero può essere accelerato mediante la somministrazione di agenti anticolinesterasici in presenza di evidenza di recupero spontaneo.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Meccanismo di azione

Il Cisatracurio è un agente bloccante neuromuscolare, codice ATC: M03A C11 agenti miorilassanti, agenti ad azione periferica; altri composti a base di ammonio quaternario.

Il Cisatracurio è un rilassante dei muscoli scheletrici di durata intermedia non depolarizzante benzilisochinolinico.

Effetti farmacodinamici

Studi clinici sull'uomo indicano che il cisatracurio non è associato a rilascio di istamina dose dipendente anche fino a dosi pari a 8 x ED₉₅.

Il Cisatracurio si lega ai recettori colinergici sulla piastra terminale motoria in modo da antagonizzare l'azione dell'acetilcolina, il che porta ad un blocco competitivo della trasmissione neuromuscolare. Questo meccanismo è prontamente reversibile mediante la somministrazione di agenti anticolinesterasici come neostigmina o edrofonio.

L'ED₉₅ (dose richiesta per produrre una depressione del 95% della risposta come contrazione del muscolo adduttore del pollice alla stimolazione del nervo ulnare) del cisatracurio si prevede che sia pari a 0,05 mg/kg di peso corporeo durante anestesia con oppioidi (tiopentone/fentanil/midazolam).

L'ED₉₅ del cisatracurio nei bambini durante anestesia con alotano è pari a 0,04 mg/kg.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Biotrasformazione/Eliminazione

Il Cisatracurio viene degradato nel corpo a pH e temperature fisiologiche mediante eliminazione di Hofmann (un processo chimico) in laudanosima e nel metabolita acrilato monoquaternario. Il metabolita acrilato monoquaternario viene idrolizzato da esterasi aspecifiche del plasma e forma il metabolita alcool monoquaternario. L'eliminazione del cisatracurio è prevalentemente organo indipendente, ma fegato e reni sono i principali siti per l'eliminazione dei suoi metaboliti.

Questi metaboliti non possiedono attività di bloccanti neuromuscolari.

Farmacocinetica nei pazienti adulti

La farmacocinetica non compartimentale del cisatracurio è indipendente dalla dose nell'intervallo studiato (da 0,1 a 0,2 mg/kg, ovvero da 2 a 4 x ED₉₅).

Modelli di farmacocinetica sulla popolazione confermano ed estendono questo limite fino a 0,4 mg/kg (8 x ED₉₅). I parametri farmacocinetici dopo dosi di 0,1 e 0,2 mg/kg di cisatracurio somministrate in pazienti chirurgici adulti sani sono riassunti nella seguente tabella:

Parametro	Intervallo di valori medi
Clearance	da 4,7 a 5,7 ml/min/kg
Volume di distribuzione allo stato stazionario	da 121 a 161 ml/kg
Emivita di eliminazione	da 22 a 29 min

Farmacocinetica nei pazienti anziani

Non vi è alcuna differenza clinicamente rilevante nella farmacocinetica del cisatracurio in pazienti anziani e giovani adulti. Anche il profilo di recupero è invariato.

Farmacocinetica in pazienti con compromissione renale/epatica

Non vi è alcuna differenza clinicamente rilevante nella farmacocinetica del cisatracurio in pazienti con insufficienza renale all'ultimo stadio o malattia epatica all'ultimo stadio e in pazienti adulti sani. Anche i relativi profili di recupero sono invariati.

Farmacocinetica durante le infusioni

La farmacocinetica del cisatracurio a seguito della sua infusione è simile alla farmacocinetica dopo singola iniezione in bolo. Il profilo del recupero dopo infusione di cisatracurio è indipendente dalla durata dell'infusione ed è simile al profilo dopo singola iniezione in bolo.

Dosaggio nei pazienti in unità di terapia intensiva (UTI)

La farmacocinetica del cisatracurio in pazienti UTI che ricevono infusioni prolungate è simile alla farmacocinetica in adulti chirurgici sani che ricevono infusioni o singole iniezioni in bolo. Il profilo di recupero dopo infusioni di cisatracurio in pazienti UTI è indipendente dalla durata dell'infusione.

Le concentrazioni di metaboliti sono superiori in pazienti UTI con funzionalità renale e/o epatica alterata (vedere paragrafo 4.4). Questi metaboliti non contribuiscono al blocco neuromuscolare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Non è stato possibile condurre studi di tossicità acuta degni di rilievo.

Per i sintomi di tossicità consultare il paragrafo "Sovradosaggio".

Tossicità subacuta

Gli studi condotti con somministrazioni ripetute per tre settimane su cani e scimmie non hanno mostrato segni di tossicità specifica legata al cisatracurio.

Mutagenicità

Il cisatracurio in un test di mutagenicità microbiologica in vitro a concentrazioni fino a 5000 µg/piastra non si è rivelato mutageno.

In uno studio citogenetico in vivo condotto su ratti, non sono state osservate anomalie cromosomiche significative a dosi s.c. fino a 4 mg/kg.

Cisatracurio si è rilevato mutageno in un saggio di mutagenicità su cellule di linfoma di topo in vitro a concentrazioni di 40 µg/ml e superiori.

Una singola risposta mutagenica positiva per un medicinale usato raramente e/o per un breve periodo ha una rilevanza clinica discutibile.

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi sulla carcinogenicità.

Tossicità riproduttiva

Non sono stati condotti studi sulla fertilità. Studi sulla riproduzione in ratti non hanno rivelato alcun effetto avverso del cisatracurio sullo sviluppo fetale.

Tollerabilità locale

Il risultato di uno studio intrarterioso su conigli ha mostrato che cisatracurio è ben tollerato e non sono stati osservati cambiamenti correlati al principio attivo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido benzensolfonico (correttore del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali fatta eccezione per quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Dato che il cisatracurio è stabile solo in soluzioni acide, esso non deve essere miscelato nella stessa siringa o somministrato simultaneamente attraverso lo stesso ago con soluzioni alcaline, per esempio sodio tiopentone. Esso non è compatibile con ketorolac, trometamolo o emulsioni iniettabili di propofol.

6.3 Periodo di validità

Confezione integra: 24 mesi.

Periodo di validità dopo diluizione: la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per almeno 24 ore a 5°C e 25°C a concentrazione di 0,1 e 2 mg/ml in sacche per infusione di PVC.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non superano le 24 ore a 2°C - 8°C, a meno che la soluzione non venga diluita in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro Tipo I trasparente con chiusura in gomma, confezione da 1 e 5 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale è solo per l'impiego monouso.

Usare solo soluzioni limpide, quasi incolori o di colorazione giallo chiaro o giallo verdastro.

Il medicinale deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso e nel caso in cui l'aspetto visivo differisca da quanto sopra descritto oppure qualora il contenitore sia danneggiato, il medicinale deve essere scartato.

Questo medicinale può essere diluito a concentrazioni comprese tra 0,1 e 2 mg/ml nei seguenti liquidi di infusione:

Infusione endovenosa di Sodio cloruro (0,9% p/v)

Infusione endovenosa di Glucosio (5% p/v)

Infusione endovenosa di Sodio Cloruro (0,18% p/v) e Glucosio (4% p/v)

Infusione endovenosa di Sodio Cloruro (0,45% p/v) e Glucosio (2,5% p/v)

Dato che il medicinale non contiene conservanti antimicrobici, la diluizione deve essere effettuata immediatamente prima dell'uso, o se inutilizzata deve essere conservata come indicato nel paragrafo 6.3.

Il Cisatracurio è stato dimostrato essere compatibile con i seguenti medicinali perioperatori di uso comune, se miscelato in condizioni che simulano la somministrazione di un'infusione endovenosa in atto attraverso un dispositivo di iniezione a Y: alfentanil cloridrato, droperidolo, fentanil citrato, midazolam cloridrato e sufentanil citrato. Nel caso in cui altri medicinali vengano somministrati attraverso lo stesso ago o la stessa cannula permanente di cisatracurio, si raccomanda di far scorrere ciascun principio attivo

con un volume adeguato di fluido endovenoso adatto, per esempio sodio cloruro (0,9% p/v) soluzione per infusione.

Come per gli altri farmaci somministrati per via endovenosa, quando si utilizza una vena di piccolo calibro, il cisatracurio deve essere lavato attraverso la vena utilizzando un liquido infusionale idoneo come ad esempio soluzione per infusione di sodio cloruro (0,9% p/v).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 Latina
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

039840018 "2 mg/ml soluzione iniettabile/infusione" 1 Flaconcino in vetro da 2,5 ml

039840020 "2 mg/ml soluzione iniettabile/infusione" 5 Flaconcini in vetro da 2,5 ml

039840057 "2mg/ml soluzione iniettabile/infusione" 1 Flaconcino in vetro da 5 ml

039840069 "2mg/ml soluzione iniettabile/infusione" 1 Flaconcino in vetro da 10 ml

039840071 "2mg/ml soluzione iniettabile/infusione" 5 Flaconcini in vetro da 5 ml

039840083 "2mg/ml soluzione iniettabile/infusione" 5 Flaconcini in vetro da 10 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

03.2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cisatracurio Pfizer 5 mg/ml Soluzione Iniettabile/per Infusione

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cisatracurio Pfizer 5 mg come Cisatracurio besilato 6,7 mg per 1 ml

Ogni flaconcino da 30 ml contiene 150 mg di Cisatracurio come Cisatracurio besilato 200,7 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/per infusione

Soluzione incolore o di colore giallo chiaro o giallo-verdastro.

pH: 3,0 - 3,7

Osmolarità: 17 mOsmol/l

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il cisatracurio è indicato per l'uso durante procedure chirurgiche, in altre procedure e nella terapia intensiva in adulti e bambini di età superiore ad un mese. Può essere impiegato in aggiunta all'anestesia generale o alla sedazione nell'unità di terapia intensiva (UTI) per rilassare i muscoli scheletrici e per facilitare l'intubazione tracheale e la ventilazione meccanica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il cisatracurio deve essere somministrato solo da un'anestesista o sotto la supervisione di anestesisti o altri medici che sono familiari con l'impiego e gli effetti degli agenti bloccanti neuromuscolari. Devono essere disponibili attrezzature per l'intubazione tracheale e per il mantenimento della ventilazione polmonare e un'adeguata ossigenazione arteriosa.

Il cisatracurio non deve essere miscelato nella stessa siringa o somministrato contemporaneamente attraverso lo stesso ago con cui viene somministrato il propofol emulsione iniettabile né con soluzioni alcaline come il tiopentone sodico (vedere paragrafo 6.2).

Questo medicinale non contiene conservanti antimicrobici ed è destinato all'uso in un singolo paziente.

Raccomandazioni per il monitoraggio

Come per gli altri agenti bloccanti neuromuscolari, si raccomanda di monitorare la funzionalità neuromuscolare durante l'uso del cisatracurio per personalizzare le dosi necessarie.

Uso mediante iniezione endovenosa in bolo

Posologia negli adulti

Intubazione tracheale: la dose di intubazione raccomandata di Cisatracurio per gli adulti è di 0,15 mg/kg (peso corporeo). Questa dose produceva condizioni da buone a eccellenti per l'intubazione tracheale 120 secondi dopo la somministrazione di cisatracurio, dopo induzione dell'anestesia con propofol.

Dosi superiori ridurranno il tempo di comparsa del blocco neuromuscolare.

La seguente tabella riassume i dati farmacodinamici medi seguenti alla somministrazione di cisatracurio a dosaggi da 0,1 a 0,4 mg/kg (peso corporeo) in pazienti adulti sani durante anestesia con oppioidi (tiopentone/fentanil/midazolam) o propofol.

Dose iniziale mg/kg (peso corporeo) di cisatracurio	Tipo di anestesia di base	Tempo per la riduzione del 90% T1* (min)	Tempo per la riduzione massima di T1* (min)	Tempo per il recupero spontaneo del 25% di T1* (min)
0,1	Oppioide	3,4	4,8	45
0,15	Propofol	2,6	3,5	55
0,2	Oppioide	2,4	2,9	65
0,4	Oppioide	1,5	1,9	91

* T1 Risposta come singola contrazione o come primo componente di una sequenza di quattro stimoli consecutivi applicati al muscolo adduttore del pollice dopo stimolazione elettrica sopramassimale del nervo ulnare.

L'anestesia con l'enflurano o con l'isoflurano può estendere la durata dell'efficacia clinica di una dose iniziale di cisatracurio fino al 15%.

Mantenimento: il blocco neuromuscolare può essere esteso con dosi di mantenimento di cisatracurio. Una dose di 0,03 mg/kg (peso corporeo) fornisce approssimativamente 20 minuti aggiuntivi di blocco neuromuscolare di efficacia clinica durante anestesia con oppioidi o propofol.

Dosi di mantenimento consecutive non determinano un prolungamento progressivo dell'effetto.

Recupero spontaneo: una volta che il recupero spontaneo dal blocco neuromuscolare è in corso, la velocità è indipendente dalla dose di cisatracurio somministrata. Durante anestesia con oppioidi o propofol, i tempi mediani di recupero dal 25 al 75% e dal 5 al 95% sono rispettivamente di circa 13 e 30 minuti.

Reversibilità: il blocco neuromuscolare successivo alla somministrazione di cisatracurio è facilmente reversibile con dosi standard di agenti anticolinesterasici. I tempi medi di recupero dal 25 al 75% e di recupero clinico completo ($T_4:T_1$ rapporto $\geq 0,7$) sono

di circa 4 e 9 minuti rispettivamente, dopo somministrazione dell'agente antagonista con una media del 10% del recupero di T₁.

Posologia nei pazienti pediatrici

Intubazione tracheale (pazienti pediatrici di età compresa tra un mese e 12 anni): come negli adulti, la dose di intubazione raccomandata di cisatracurio è di 0,15 mg/kg (peso corporeo) somministrata rapidamente nel corso di 5 - 10 secondi. Questa dose produce condizioni da buone a eccellenti per l'intubazione tracheale 120 secondi dopo l'iniezione di cisatracurio. I dati farmacodinamici per questa dose sono presentati nelle tabelle che seguono.

Non sono stati condotti studi sul cisatracurio per l'intubazione nella classe III-IV ASA dei pazienti pediatrici. Esistono dati limitati sull'uso di cisatracurio in pazienti pediatrici di età inferiore a due anni sottoposti a un intervento chirurgico prolungato o maggiore.

In pazienti pediatrici di età compresa tra un mese e 12 anni, il cisatracurio ha una durata dell'efficacia clinica inferiore e un profilo di recupero spontaneo più rapido rispetto a quanto osservato in adulti in condizioni anestetiche simili. Piccole differenze nel profilo farmacodinamico sono state osservate tra gli intervalli di età da 1 a 11 mesi e da 1 a 12 anni e sono riassunte nelle tabelle seguenti.

Pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 11 mesi

Dose mg/kg (peso corporeo) di cisatracurio	Tipo di anestesia	Tempo per la riduzione del 90% (min)	Tempo per la riduzione massima (min)	Tempo per il recupero spontaneo del 25% di T1 (min)
0,15	Alotano	1,4	2,0	52
0,15	Oppioide	1,4	1,9	47

Pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 12 anni

Dose mg/kg di Cisatracurio (peso corporeo)	Tipo di anestesia di base	Tempo per la soppressione del 90% (min)	Tempo per la soppressione massima (min)	Tempo per il recupero spontaneo del 25% di T1 (min)
0,15	Alotano	2,3	3,0	43

0,15	Oppioide	2,6	3,6	38
------	----------	-----	-----	----

Quando cisatracurio non è necessario per l'intubazione: può essere usata una dose inferiore a 0.15 mg/kg. Dati farmacodinamici per dosi di 0.08 e 0.1 mg/kg per pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 12 anni sono presentati nella tabella che segue:

Dose mg/kg (peso corporeo) di Cisatracurio	Tipo di anestesia	Tempo per la soppressione del 90% (min)	Tempo per la soppressione massima (min)	Tempo per il recupero spontaneo del 25% di T1 (min)
0,08	Alotano	1,7	2,5	31
0,1	Oppioide	1,7	2,8	28

La somministrazione di cisatracurio dopo quella di suxametonio non è stata studiata in pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.5).

L'alotano può estendere la durata dell'efficacia clinica di una dose di cisatracurio fino al 20%. Non sono disponibili informazioni sull'uso di cisatracurio nei bambini durante anestesia con altri agenti anestetici a base di fluorocarbonio alogenato, ma questi agenti possono estendere la durata dell'efficacia clinica di una dose di cisatracurio.

Mantenimento (pazienti pediatrici di età compresa tra 2-12 anni): il blocco neuromuscolare può essere prolungato con delle dosi di mantenimento di cisatracurio. In pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 12 anni, una dose di 0,02 mg/kg (peso corporeo) fornisce approssimativamente nove minuti aggiuntivi di efficacia clinica del blocco neuromuscolare durante anestesia con alotano. Dosi di mantenimento consecutive non determinano un prolungamento progressivo dell'effetto.

Non sono disponibili dati sufficienti per raccomandazioni specifiche per le dosi di mantenimento in pazienti pediatrici di età inferiore ai due anni. Tuttavia, dati molto limitati derivanti da studi clinici su pazienti pediatrici di età inferiore ai due anni indicano che una dose di mantenimento di 0,03 mg/kg può estendere l'efficacia clinica del blocco neuromuscolare per un periodo fino a 25 minuti durante l'anestesia con oppioidi.

Recupero spontaneo: una volta che il recupero dal blocco neuromuscolare è in atto, la velocità è indipendente dalla dose di cisatracurio somministrata. Durante anestesia con oppioidi o

alotano, i tempi mediani di recupero dal 25 al 75% e dal 5 al 95% sono di circa 11 e 28 minuti, rispettivamente.

Reversibilità: il blocco neuromuscolare successivo alla somministrazione di cisatracurio è facilmente reversibile con dosi standard di agenti anticolinesterasici. I tempi medi di recupero dal 25 al 75% e di recupero clinico completo ($T_4:T_1$ rapporto $\geq 0,7$) sono di circa 2 e 5 minuti rispettivamente, dopo somministrazione dell'agente antagonista con una media del 13% del recupero di T_1 .

Uso mediante infusione endovenosa

Posologia in adulti e in bambini di età compresa tra 2 e 12 anni

Il mantenimento del blocco neuromuscolare può essere ottenuto mediante infusione di cisatracurio. Una velocità di infusione iniziale di 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (peso corporeo)/min (0,18 mg/kg/ora) è raccomandata per ripristinare una soppressione di T_1 dall'89 al 99% dopo i segni di recupero spontaneo. Dopo un periodo iniziale di stabilizzazione del blocco neuromuscolare, una velocità da 1 a 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (peso corporeo)/min (0,06 a 0,12 mg/kg/ora) deve essere idonea a mantenere il blocco in questo intervallo nella maggior parte dei pazienti

Quando il cisatracurio viene somministrato durante anestesia con isoflurano o enflurano può essere necessaria una riduzione della velocità di infusione fino al 40% (vedere paragrafo 4.5).

La velocità di infusione dipenderà dalla concentrazione di cisatracurio nella soluzione di infusione, dal grado desiderato di blocco neuromuscolare e dal peso del paziente. La seguente tabella fornisce le linee guida per la somministrazione di cisatracurio non diluito.

Velocità di somministrazione per infusione di Cisatracurio Pfizer iniettabile 2 mg/ml

Paziente (peso corporeo) (kg)	Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)				Velocità di infusione
	1,0	1,5	2,0	3,0	
20	0,6	0,9	1,2	1,8	ml/ora
70	2,1	3,2	4,2	6,3	ml/ora
100	3,0	4,5	6,0	9,0	ml/ora

. L'infusione continua a velocità costante di cisatracurio non è associata ad aumento o riduzione progressiva dell'effetto bloccante neuromuscolare.

Dopo l'interruzione dell'infusione di cisatracurio, il recupero spontaneo dal blocco neuromuscolare procede a una velocità paragonabile a quella osservata a seguito di somministrazione di un singolo bolo.

Posologia nei neonati (di età inferiore a un mese)

L'impiego di cisatracurio non è raccomandato in quanto non è stato studiato in questa popolazione di pazienti.

Posologia nei pazienti anziani

Non è richiesta alcuna modifica della dose nei pazienti anziani. In questi pazienti il cisatracurio ha un profilo farmacodinamico simile a quello osservato in pazienti giovani e adulti ma, come con altri bloccanti neuromuscolari, esso può avere un'induzione leggermente più lenta.

Posologia nei pazienti con compromissione renale

Non è richiesta alcuna modifica della dose nei pazienti con insufficienza renale.

In questi pazienti il cisatracurio ha un profilo farmacodinamico simile a quello osservato in pazienti con normale funzionalità renale ma può avere un'induzione leggermente più lenta.

Posologia nei pazienti con compromissione epatica

Non è richiesta alcuna modifica della dose nei pazienti con malattia epatica all'ultimo stadio. In questi pazienti il cisatracurio ha un profilo farmacodinamico simile a quello osservato in pazienti con normale funzionalità epatica ma può avere un'induzione leggermente più rapida.

Posologia nei pazienti con malattie cardiovascolari

Quando viene somministrato mediante iniezione rapida in bolo (nel corso di 5-10 secondi) a pazienti adulti con malattia cardiovascolare grave (classe I-III della New York Heart Association) che vengono sottoposti a un intervento chirurgico di innesto di bypass coronarico (CABG), cisatracurio non è stato associato a effetti cardiovascolari clinicamente significativi a qualsiasi dose studiata (fino a 0,4 mg/kg (8x ED₉₅) inclusa. Tuttavia, sono disponibili dati limitati per dosi superiori a 0,3 mg/kg in questa popolazione di pazienti).

Il cisatracurio non è stato studiato in bambini sottoposti a chirurgia cardiaca.

Posologia nei pazienti in unità di terapia intensiva (UTI)

Il cisatracurio può essere somministrato mediante dose in bolo e/o infusione a pazienti adulti in UTI.

Una velocità di infusione iniziale di cisatracurio di 3 µg/kg (peso corporeo)/min (0,18 mg/kg/ora) è raccomandata per pazienti adulti UTI. Possono esistere ampie variazioni tra pazienti in termini di dosaggi richiesti e questi possono aumentare o ridursi con il tempo. Negli studi clinici la velocità di infusione media è stata di 3 µg/kg/min [intervallo da 0,5 a 10,2 µg/kg (peso corporeo)/min (0,03 a 0,6 mg/kg/ora)].

Il tempo mediano per il recupero spontaneo completo dopo infusione prolungata (fino a 6 giorni) di cisatracurio in pazienti UTI è stato approssimativamente pari a 50 minuti.

Velocità di infusione di Cisatracurio Pfizer 5 mg/ml iniettabile

Paziente (peso corporeo) (kg)	Dose (µg/kg/min)				Velocità di infusione
	1,0	1,5	2,0	3,0	
70	0,8	1,2	1,7	2,5	ml/ora
100	1,2	1,8	2,4	3,6	ml/ora

Il profilo di recupero dopo infusioni di cisatracurio in pazienti UTI è indipendente dalla durata dell'infusione.

4.3 Controindicazioni

Questo medicinale è controindicato in pazienti con ipersensibilità nota al cisatracurio, all'atracurio o all'acido benzensolfonico.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il cisatracurio paralizza i muscoli respiratori nonché altri muscoli scheletrici ma non ha nessun effetto noto sul livello di coscienza o sulla soglia del dolore.

Il cisatracurio deve essere somministrato soltanto sotto la supervisione di anestetisti o altri medici con esperienza sull'utilizzo e sull'attività degli agenti bloccanti neuromuscolari. Devono essere disponibili attrezzature per l'intubazione tracheale e per il mantenimento della ventilazione polmonare e di un'adeguata ossigenazione arteriosa.

Sono state segnalate gravi reazioni anafilattiche agli agenti bloccanti neuromuscolari. Queste reazioni possono, in alcuni casi, essere pericolose per la vita e fatali. A causa della potenziale gravità di queste reazioni, devono essere intraprese le precauzioni necessarie, come la disponibilità immediata di un trattamento di emergenza del caso. Precauzioni devono anche essere prese in quei pazienti che hanno avuto precedenti reazioni anafilattiche ad altri agenti bloccanti neuromuscolari, in quanto è stata segnalata

reattività crociata tra bloccanti neuromuscolari, sia depolarizzanti e non depolarizzanti. (vedere paragrafo 4.3).

Il cisatracurio non ha significative proprietà di blocco gangliare e vagale, pertanto, non ha effetti clinicamente significativi sulla frequenza cardiaca e non contrasta la bradicardia prodotta da molti agenti anestetici o da stimolazione vagale durante l'intervento chirurgico.

Pazienti con miastenia grave e altre forme di malattie neuromuscolari hanno mostrato una sensibilità molto superiore ad agenti bloccanti non depolarizzanti. In questi pazienti si raccomanda una dose iniziale non superiore a 0,02 mg/kg.

Gravi alterazioni dell'equilibrio acido-base e degli elettroliti del siero possono aumentare o ridurre la sensibilità dei pazienti ai bloccanti neuromuscolari.

Non è disponibile alcuna informazione sull'uso del cisatracurio in neonati di età inferiore a un mese poiché esso non è stato studiato in questa popolazione di pazienti.

Cisatracurio non è stato studiato in pazienti con un'anamnesi di ipertermia maligna. Studi sui suini con predisposizione a ipertermia maligna hanno indicato che il cisatracurio non scatena questa sindrome.

Non sono stati condotti studi con cisatracurio in pazienti sottoposti a chirurgia con ipotermia indotta (da 25 a 28°C). Come con altri bloccanti neuromuscolari la velocità di infusione necessaria per mantenere un adeguato rilassamento chirurgico in queste condizioni può essere significativamente ridotta.

Il cisatracurio non è stato studiato in pazienti con ustioni; tuttavia come con altri agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti è necessario prendere in considerazione la possibilità di un incremento delle dosi richieste e di una riduzione della durata di azione se l'iniezione del cisatracurio viene somministrata a questi pazienti.

Il cisatracurio è ipotonico e non deve essere somministrato mediante il sistema di infusione di una trasfusione di sangue.

Pazienti in unità di terapia intensiva (UTI):

Quando somministrata ad animali da laboratorio a dosi elevate, la laudanosina, un metabolita del cisatracurio e dell'atracurio, è stata associata a ipotensione transitoria e, in alcune specie, a effetti di eccitazione cerebrale. Nelle specie animali più sensibili, questi effetti si verificavano a concentrazioni di laudanosina nel plasma

simili a quelle osservate in alcuni pazienti UTI dopo infusione prolungata di atracurio.

In accordo con la ridotta velocità di infusione di cisatracurio necessaria, le concentrazioni di laudanosina nel plasma sono approssimativamente pari a un terzo di quelle dopo infusione con atracurio.

Sono state raramente riportate crisi convulsive in pazienti UTI che hanno ricevuto atracurio e altri agenti. Tali pazienti presentavano di solito una o più condizioni patologiche predisponenti a crisi convulsive (per esempio trauma cranico, encefalopatia ipossica, edema cerebrale, encefalite virale, uremia). Non è stata stabilita una relazione causale con la laudanosina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

E' stato dimostrato che molti medicinali influenzano l'entità e/o la durata dell'azione dei bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti, compresi i seguenti:

Effetto aumentato:

Con anestetici come enflurano, isoflurano, alotano (vedere paragrafo 4.2) e ketamina, con altri bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti o con altri medicinali come antibiotici (compresi aminoglicosidi, polimixine, spectinomomicina, tetracicline, lincomicina e clindamicina), medicinali antiaritmici (compreso propranololo, calcio antagonisti, lignocaina, procainamide e chinidina), diuretici, (compresi furosemide e possibilmente tiazidi, mannitolo e acetazolamide), sali di magnesio e di litio e medicinali di blocco del ganglio (trimetafano, esametonio).

Un effetto ridotto è stato osservato nei pazienti in terapia cronica con fenitoina o carbamazepina.

La somministrazione precedente di suxametonio non ha alcun effetto sulla durata del blocco neuromuscolare dopo dosi in bolo di cisatracurio o sulla velocità di infusione necessaria.

La somministrazione di suxametonio per prolungare gli effetti dei bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti può dare come risultato un blocco prolungato e complesso che può essere difficile da antagonizzare con anticolinesterasici.

Raramente, alcuni medicinali possono aggravare o rendere manifesta una miastenia grave latente o di fatto indurre una sindrome miastenica; è possibile che si presenti sensibilità aumentata ad agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti.

Tali medicinali includono vari antibiotici, β -bloccanti (propranololo, oxprenololo), medicinali antiaritmici (procainamide, chinidina), medicinali antireumatici (clorochina, D-penicillamina), trimetafano, clorpromazina, steroidi, fenitoina e litio.

Il trattamento con anticolinesterasici, usati comunemente nel trattamento del morbo di Alzheimer, per esempio donepezil, può accorciare la durata e ridurre l'entità del blocco neuromuscolare con cisatracurio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Ci sono dati insufficienti sull'uso di cisatracurio in gravidanza. Studi condotti su animali non sono sufficienti per la tossicità riproduttiva, sullo sviluppo embrio/fetale, sul parto e sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Cisatracurio non deve essere utilizzato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se il cisatracurio o i suoi metaboliti sono escreti nel latte umano. Non è possibile escludere rischi per lattanti. A causa della breve emivita, si prevede che non vi sia alcun effetto sul lattante se la madre riprende l'allattamento dopo la scomparsa degli effetti della sostanza. Per precauzione, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento e per almeno 12 ore dopo la somministrazione del medicinale.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Questa precauzione non è rilevante per l'uso del cisatracurio. Questo medicinale verrà sempre usato in associazione a un anestetico generale, e di conseguenza sono valide le consuete precauzioni relative allo svolgimento di attività dopo anestesia generale.

4.8 Effetti indesiderati

Per determinare la frequenza da molto comune a non comune delle reazioni avverse, sono stati utilizzati dati provenienti da studi clinici interni.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di frequenza utilizzando la seguente convenzione:

Molto comune (1/10)
 Comune (1/100 a <1/10)
 Non comune (1/1.000 a <1/100)
 Raro (1/10.000 a <1/1.000)
 Molto raro (<1/10.000)
 Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie cardiache	Comune	Bradycardia
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Reazione anafilattica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro	Miopia, debolezza muscolare
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Broncospasmo
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Reazione cutanea
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione
	Non comune	Vampate cutanee

Sono state osservate reazioni anafilattiche di diverso livello di gravità dopo la somministrazione di agenti bloccanti neuromuscolari. Molto raramente sono state segnalate gravi reazioni anafilattiche in pazienti ai quali è stato somministrato cisatracurio insieme a uno o più anestetici.

Sono stati segnalati alcuni casi di debolezza muscolare e/o miopia dopo un uso prolungato di rilassanti muscolari in pazienti gravemente malati in UTI. La maggior parte dei pazienti riceveva in concomitanza corticosteroidi. Questi eventi sono stati segnalati raramente con cisatracurio e non è stata determinata una relazione causale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di

segnalazione
www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

all'indirizzo

4.9 Sovradosaggio

Si prevede che una paralisi prolungata dei muscoli con le relative conseguenze siano i segni principali del sovradosaggio con questo medicinale.

Trattamento

E' essenziale mantenere la ventilazione polmonare e l'ossigenazione arteriosa fino al ristabilirsi di una respirazione spontanea adeguata. Sarà necessaria una sedazione completa dato che lo stato di coscienza non viene compromesso dal cisatracurio. Il recupero può essere accelerato mediante la somministrazione di agenti anticolinesterasici in presenza di evidenza di recupero spontaneo.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Meccanismo di azione

Il Cisatracurio è un agente bloccante neuromuscolare, codice ATC: M03A C11 agenti miorilassanti, agenti ad azione periferica; altri composti a base di ammonio quaternario

Il Cisatracurio è un rilassante dei muscoli scheletrici di durata intermedia non depolarizzante benzilisoquinolinico.

Effetti farmacodinamici

Studi clinici sull'uomo indicano che il cisatracurio non è associato a rilascio di istamina dose dipendente anche fino a dosi pari a 8 x ED₉₅.

Il Cisatracurio si lega ai recettori colinergici sulla piastra terminale motoria in modo da antagonizzare l'azione dell'acetilcolina, il che porta ad un blocco competitivo della trasmissione neuromuscolare. Questo meccanismo è prontamente reversibile mediante la somministrazione di agenti anticolinesterasici come neostigmina o edrofonio.

L'ED₉₅ (dose richiesta per produrre una depressione del 95% della risposta come contrazione del muscolo adduttore del pollice alla stimolazione del nervo ulnare) del cisatracurio si prevede che sia pari a 0,05 mg/kg di peso corporeo durante anestesia con oppioidi (tiopentone/fentanil/midazolam).

L'ED₉₅ del cisatracurio nei bambini durante anestesia con alotano è pari a 0,04 mg/kg.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Biotrasformazione/Eliminazione

Il Cisatracurio viene degradato nel corpo a pH e temperature fisiologiche mediante eliminazione di Hofmann (un processo chimico) in laudanosima e nel metabolita acrilato monoquaternario. Il metabolita acrilato monoquaternario viene idrolizzato da esterasi aspecifiche del plasma e forma il metabolita alcool monoquaternario. L'eliminazione del cisatracurio è prevalentemente organo indipendente, ma fegato e reni sono i principali siti per l'eliminazione dei suoi metaboliti.

Questi metaboliti non possiedono attività di bloccanti neuromuscolari.

Farmacocinetica nei pazienti adulti

La farmacocinetica non compartimentale del cisatracurio è indipendente dalla dose nell'intervallo studiato (da 0,1 a 0,2 mg/kg, ovvero da 2 a 4 x ED₉₅).

Modelli di farmacocinetica sulla popolazione confermano ed estendono questo limite fino a 0,4 mg/kg (8 x ED₉₅). I parametri farmacocinetici dopo dosi di 0,1 e 0,2 mg/kg di cisatracurio somministrate in pazienti chirurgici adulti sani sono riassunti nella seguente tabella:

Parametro	Intervallo di valori medi
Clearance	da 4,7 a 5,7 ml/min/kg
Volume di distribuzione allo stato stazionario	da 121 a 161 ml/kg
Emivita di eliminazione	da 22 a 29 min

Farmacocinetica nei pazienti anziani

Non vi è alcuna differenza clinicamente rilevante nella farmacocinetica del cisatracurio in pazienti anziani e giovani adulti. Anche il profilo di recupero è invariato.

Farmacocinetica in pazienti con compromissione renale/epatica

Non vi è alcuna differenza clinicamente rilevante nella farmacocinetica del cisatracurio in pazienti con insufficienza renale all'ultimo stadio o con malattia epatica all'ultimo stadio e in pazienti adulti sani. Anche i relativi profili di recupero sono invariati.

Farmacocinetica durante le infusioni

La farmacocinetica del cisatracurio a seguito della sua infusione è simile alla farmacocinetica dopo singola iniezione in bolo. Il profilo del recupero dopo infusione di cisatracurio è indipendente dalla

durata dell'infusione ed è simile al profilo dopo singola iniezione in bolo.

Dosaggio nei pazienti in unità di terapia intensiva (UTI)

La farmacocinetica del cisatracurio in pazienti UTI che ricevono infusioni prolungate è simile alla farmacocinetica in adulti chirurgici sani che ricevono infusioni o singole iniezioni in bolo. Il profilo di recupero dopo infusioni di cisatracurio in pazienti UTI è indipendente dalla durata dell'infusione.

Le concentrazioni di metaboliti sono superiori in pazienti UTI con funzionalità renale e/o epatica alterata (vedere paragrafo 4.4). Questi metaboliti non contribuiscono al blocco neuromuscolare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Non è stato possibile condurre studi di tossicità acuta degni di rilievo.

Per i sintomi di tossicità consultare il paragrafo "Sovradosaggio".

Tossicità subacuta

Gli studi condotti con somministrazioni ripetute per tre settimane su cani e scimmie non hanno mostrato segni di tossicità specifica legata al cisatracurio.

Mutagenicità

Il cisatracurio in un test di mutagenicità microbiologica in vitro a concentrazioni fino a 5000 µg/piastra non si è rivelato mutageno. In uno studio citogenetico in vivo condotto su ratti, non sono state osservate anomalie cromosomiche significative a dosi s.c. fino a 4 mg/kg.

Cisatracurio si è rilevato mutageno in un saggio di mutagenicità su cellule di linfoma di topo in vitro a concentrazioni di 40 µg/ml e superiori.

Una singola risposta mutagenica positiva per un medicinale usato raramente e/o per un breve periodo ha una rilevanza clinica discutibile.

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi sulla carcinogenicità.

Tossicità riproduttiva

Non sono stati condotti studi sulla fertilità. Studi sulla riproduzione in ratti non hanno rivelato alcun effetto avverso del cisatracurio sullo sviluppo fetale.

Tollerabilità locale

Il risultato di uno studio intrarterioso su conigli ha mostrato che il cisatracurio è ben tollerato e non sono stati osservati cambiamenti correlati al principio attivo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido benzensolfonico (correttore del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali fatta eccezione per quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Dato che il cisatracurio è stabile solo in soluzioni acide, esso non deve essere miscelato nella stessa siringa o somministrato simultaneamente attraverso lo stesso ago con soluzioni alcaline, per esempio sodio tiopentone. Esso non è compatibile con ketorolac, trometamolo o emulsioni iniettabili di propofol.

6.3 Periodo di validità

Confezione integra: 24 mesi.

Periodo di validità dopo diluizione: la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per almeno 24 ore a 5°C e 25°C a concentrazione di 0,1 e 2 mg/ml in sacche per infusione di PVC.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non superano le 24 ore a 2°C - 8°C, a meno che la soluzione non venga diluita in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro Tipo I trasparente con chiusura in gomma, confezione da 1 e 5 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale è solo per l'impiego monouso.

Usare solo soluzioni limpide, quasi incolori o di colorazione giallo chiaro o giallo verdastro.

Il medicinale deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso e nel caso in cui l'aspetto visivo differisca da quanto sopra descritto oppure qualora il contenitore sia danneggiato, il medicinale deve essere scartato.

Questo medicinale può essere diluito a concentrazioni comprese tra 0,1 e 2 mg/ml nei seguenti liquidi di infusione:

Infusione endovenosa di Sodio cloruro (0,9% p/v)

Infusione endovenosa di Glucosio (5% p/v)

Infusione endovenosa di Sodio Cloruro (0,18% p/v) e Glucosio (4% p/v)

Infusione endovenosa di Sodio Cloruro (0,45% p/v) e Glucosio (2,5% p/v)

Dato che il medicinale non contiene conservanti antimicrobici, la diluizione deve essere effettuata immediatamente prima dell'uso, o se inutilizzata, deve essere conservata come indicato nel paragrafo 6.3.

Il Cisatracurio è stato dimostrato essere compatibile con i seguenti medicinali perioperatori di uso comune, se miscelato in condizioni che simulano la somministrazione di un'infusione endovenosa in atto attraverso un dispositivo di iniezione a Y: alfentanil cloridrato, droperidolo, fentanil citrato, midazolam cloridrato e sufentanil citrato. Nel caso in cui altri medicinali vengano somministrati attraverso lo stesso ago o la stessa cannula permanente del cisatracurio, si raccomanda di far scorrere ciascun principio attivo con un volume adeguato di fluido endovenoso adatto, per esempio sodio cloruro (0,9% p/v) soluzione per infusione.

Come per gli altri farmaci somministrati per via endovenosa, quando si utilizza una vena di piccolo calibro, il cisatracurio deve essere lavato attraverso la vena utilizzando un liquido infusionale idoneo come ad esempio soluzione per infusione di sodio cloruro (0,9% p/v).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.

Via Isonzo, 71

04100 Latina

Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

039840032 "5mg/ml soluzione iniettabile/infusione" 1 Flaconcino in vetro da 30 ml

039840044“5mg/ml soluzione iniettabile/infusione“ 5 Flaconcini in vetro da 30 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

03.2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco