

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Cisatracurio Teva 2 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione

Cisatracurio Teva 5 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni ml di soluzione iniettabile/per infusione contiene 2 mg di cisatracurio (come cisatracurio besilato 2,68 mg)

Ogni ml di soluzione iniettabile/per infusione contiene 5 mg di cisatracurio (come cisatracurio besilato 6,70 mg)

Un flaconcino da 2,5 ml di soluzione contiene 5 mg di cisatracurio (come cisatracurio besilato 6,70 mg)

Un flaconcino da 5 ml di soluzione contiene 10 mg di cisatracurio (come cisatracurio besilato 13,41 mg)

Un flaconcino da 10 ml di soluzione contiene 20 mg di cisatracurio (come cisatracurio besilato 26,82 mg)

Un flaconcino da 30 ml di soluzione contiene 150 mg di cisatracurio (come cisatracurio besilato 201,00 mg).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile/per infusione.

Soluzione trasparente e incolore o di colore giallo pallido

pH 3.3 – 3.8

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Cisatracurio Teva è indicato per l'uso durante procedure chirurgiche e altre procedure e nella terapia intensiva in adulti e bambini di un mese o più. Cisatracurio Teva può essere usato 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**

Cisatracurio è un agente bloccante neuromuscolare di durata intermedia non depolarizzante per somministrazione endovenosa. Esso non contiene conservanti antimicrobici ed è previsto per l'uso in un singolo paziente.

#### ***Posologia***

#### **Raccomandazioni per il monitoraggio**

Si raccomanda di monitorare la funzionalità neuromuscolare durante l'uso di cisatracurio per personalizzare le dosi necessarie.

### Uso mediante iniezione endovenosa in bolo

#### Dosaggio negli adulti

**Intubazione tracheale.** La dose di intubazione raccomandata di Cisatracurio Teva 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 Teva, dopo induzione dell'anestesia con propofol.

Dosi superiori ridurranno il tempo all'interno di insorgenza 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/fentanile/midazolam) o propofol.

| Dose di cisatracurio iniziale mg/kg (peso corporeo) | Tipo di anestesia | Tempo per la soppressione del 90% di T <sub>1</sub> * (min) | Tempo per la soppressione massima di T <sub>1</sub> * (min) | Tempo per il recupero spontaneo del 25% di T <sub>1</sub> * (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  |

\* T<sub>1</sub> Risposta come singola contrazione o primo componente della serie di quattro del muscolo adduttore del pollice dopo stimolazione elettrica sopramassimale del nervo ulnare.

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

**Mantenimento.** Il blocco neuromuscolare può essere esteso con dosi di mantenimento di Cisatracurio Teva. 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 Teva somministrata. Durante anestesia con oppioidi o propofol, i tempi medi di recupero dal 25 al 75% e dal 5 al 95% sono di circa 13 e 30 minuti, rispettivamente.

**Reversibilità.** Il blocco neuromuscolare successivo a 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<sub>4</sub>: T<sub>1</sub> rapporto  $\geq 0,7$ ) sono di circa 4 e 9 minuti rispettivamente, dopo somministrazione dell'agente antagonista con una media di recupero del 10% T<sub>1</sub>.

#### Dosaggio 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 Teva 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 Teva. 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 che subiscono un intervento chirurgico prolungato o maggiore.

In pazienti pediatrici di età compresa tra un mese e 12 anni, 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 cisatracurio o mg/kg (peso corporeo) | Tipo di anestesia | Tempo per la soppressione del 90% (min) | Tempo per la soppressione massima (min) | Tempo per il recupero spontaneo del 25% di T <sub>1</sub> * (min) |
|--|-------------------|---|---|---|
| 0,15   | Alotano           | 1,4                                     | 2,0                                     | 52  |
| 0,15   | Oppioidi          | 1,4                                     | 1,9                                     | 47  |

#### Pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 12 anni

| Dose di cisatracurio o mg/kg (peso corporeo) | Tipo di anestesia | Tempo per la soppressione del 90% (min) | Tempo per la soppressione massima (min) | Tempo per il recupero spontaneo del 25% di T <sub>1</sub> * (min) |
|--|-------------------|---|---|---|
| 0,15   | Alotano           | 2,3                                     | 3,0                                     | 43  |
| 0,15   | Oppioidi          | 2,6                                     | 3,6                                     | 38  |

**Quando Cisatracurio Teva 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 di cisatracurio o mg/kg (peso corporeo) | Tipo di anestesia | Tempo per la soppressione del 90% (min) | Tempo per la soppressione massima (min) | Tempo per il recupero spontaneo del 25% di T <sub>1</sub> * (min) |
|--|-------------------|---|---|---|
| 0,08   | Alotano           | 1,7                                     | 2,5                                     | 31  |
| 0,1  | Oppioidi          | 1,7                                     | 2,8                                     | 28  |

La somministrazione di cisatracurio seguita da 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 esteso con dosi di mantenimento di Cisatracurio Teva. 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 blocco neuromuscolare di efficacia clinica 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 il blocco neuromuscolare di efficacia clinica per un periodo fino a 25 minuti durante anestesia con oppioidi.

**Recupero spontaneo.** Una volta che il recupero dal blocco neuromuscolare è in corso, 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 dopo 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

#### Dosaggio negli adulti e in bambini di età compresa tra 2 e 12 anni

Il mantenimento del blocco neuromuscolare può essere ottenuto mediante infusione di Cisatracurio Teva. 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 (da 0,06 a 0,12 mg/kg/ora) deve essere idonea a mantenere il blocco in questo intervallo nella maggior parte dei pazienti.

Una riduzione della velocità di infusione fino al 40% può essere necessaria quando cisatracurio viene somministrato durante anestesia con isoflurano o enflurano (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 tabella seguente fornisce linee guida per la somministrazione di Cisatracurio Teva non diluito.

#### Velocità di somministrazione per infusione di Cisatracurio Teva 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 a un aumento progressivo o a una 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.

#### **Dosaggio nei neonati (di età inferiore a un mese)**

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

#### **Dosaggio nei pazienti anziani**

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

#### **Dosaggio nei pazienti con insufficienza renale**

Non è richiesta alcuna alterazione 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.

#### **Dosaggio nei pazienti con insufficienza epatica**

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

#### **Dosaggio 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 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 alle dosi studiate (fino a 0,4 mg/kg (8x ED<sub>95</sub>) incluse). Tuttavia, sono disponibili dati limitati per dosi superiori a 0,3 mg/kg in questa popolazione di pazienti.

Cisatracurio non è stato studiato in bambini sottoposti a intervento chirurgico cardiaco.

#### **Dosaggio nei pazienti in unità di terapia intensiva (UTI)**

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

Una velocità di infusione iniziale di Cisatracurio Teva di 3 µg/kg (peso corporeo)/min (0,18 mg/kg/ora) è raccomandata per pazienti UTI adulti. 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 3 µg/kg/min [intervallo da 0,5 a 10,2 µg/kg (peso corporeo)/min (da 0,03 a 0,6 mg/kg/ora)].

Il tempo medio 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 Teva 5 mg/ml iniettabile**

| <b>Paziente (peso corporeo) (kg)</b> | <b>Dose (<math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}</math>)</b> |            |            |            | <b>Velocità di infusione</b> |
|--------------------------------------|---|------------|------------|------------|------------------------------|
|                                      | <b>1,0</b>  | <b>1,5</b> | <b>2,0</b> | <b>3,0</b> |                              |
| 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.

#### **Modo di somministrazione**

Cisatracurio Teva deve essere somministrato solo da anestesisti o da altro personale medico che ha familiarità con l'uso e l'azione di bloccanti neuromuscolari o sotto la loro supervisione. Devono essere disponibili impianti per l'intubazione tracheale e per il mantenimento della ventilazione polmonare e di un'ossigenazione arteriosa adeguata.

Usare solo soluzioni trasparenti prive di particelle visibili. Il medicinale deve essere esaminato visivamente prima dell'uso e, se il suo aspetto è cambiato o se il contenitore è danneggiato, il prodotto deve essere eliminato.

Quando come sito di iniezione viene scelta una vena piccola, Cisatracurio Teva deve essere fatto scorrere nella vena con un liquido endovenoso adatto, per esempio sodio cloruro 9 mg/ml (0,9% p/V) soluzione per infusione.

Per le istruzioni relative alla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

#### **4.3 Controindicazioni**

Cisatracurio Teva è controindicato in pazienti con ipersensibilità al cisatracurio besilato, all'atracurio o all'acido benzensolfonico.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### **Informazioni specifiche per il prodotto**

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

Si deve usare cautela quando si somministra il Cisatracurio Teva a pazienti che hanno presentato ipersensibilità ad altri bloccanti neuromuscolari poiché è stato riportato un elevato tasso di sensibilità crociata (maggiore del 50%) tra bloccanti neuromuscolari (vedere paragrafo 4.3).

Il cisatracurio non ha significative proprietà di blocco gangliare e vagale. Pertanto Cisatracurio Teva 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 di Cisatracurio Teva non superiore a 0,02 mg/kg.

Gravi anomalie 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 di 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 su suini con predisposizione a ipertermia maligna hanno indicato che 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). La velocità di infusione necessaria per mantenere un rilassamento chirurgico adeguato in queste condizioni può essere significativamente ridotta.

Cisatracurio non è stato studiato in pazienti con ustioni; tuttavia è necessario prendere in considerazione la possibilità di un incremento delle dosi richieste e di una riduzione della durata di azione se l'iniezione di Cisatracurio Teva viene somministrata a questi pazienti.

Cisatracurio Teva è ipotonico e non deve essere applicato nella linea 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 di cisatracurio e 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 di 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). Una relazione causale con la laudanosina non è stata stabilita.

#### **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 se possibile 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 Teva 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  $\beta$ -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**

Non vi sono dati, o solo dati limitati, sull'uso di cisatracurio besilato in donne incinte. Studi condotti su animali non sono sufficienti per la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Cisatracurio Teva non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non fanno uso di contraccettivi.

Non è noto se il cisatracurio besilato o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano.

Non è possibile escludere rischi per lattanti, di conseguenza Cisatracurio Teva non deve essere usato durante l'allattamento.

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 24 ore dopo somministrazione di cisatracurio besilato.

Non sono disponibili dati che mettano in relazione la fertilità e l'uso di cisatracurio besilato.

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

Cisatracurio Teva compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Cisatracurio Teva 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 risultati di sintesi degli studi clinici. All'interno di ogni classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

È stata usata la convenzione seguente per la classificazione della frequenza:

molto comune ( $\geq 1/10$ )

comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $1/100$ ),

raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $1/1.000$ ),

molto raro ( $< 1/10.000$ ),

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

#### Dati delle sperimentazioni cliniche

| Classificazione per sistemi e organi              | Frequenza   |
|---|---|
| Patologie cardiache                               | <i>Comuni</i> : Bradicardia   |
| Patologie vascolari                               | <i>Comuni</i> : Ipotensione<br><i>Non comuni</i> : Arrossamento della pelle |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | <i>Non comuni</i> : Broncospasmo  |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo   | <i>Non comuni</i> : Rash cutaneo  |

#### Dati successivi all'immissione sul mercato

| Classificazione per sistemi e organi                              | Frequenza                                 |
|---|---|
| Disturbi del sistema immunitario                                  | Molto rare: Reazione anafilattica         |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Molto rare: Miopatia, debolezza muscolare |

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

#### 4.9 Sovradosaggio

##### Sintomi e segni

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

##### Trattamento

È 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 influenzato da cisatracurio. Il recupero può essere accelerato dalla somministrazione di agenti anticolinesterasici in presenza di evidenza di recupero spontaneo.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Miorilassanti, agenti ad azione periferica; altri composti ammoniaci quaternari, codice ATC: M03A C11.

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

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 ED<sub>95</sub>.

#### Meccanismo di azione

Cisatracurio si lega a recettori colinergici sulla piastra terminale motoria per opporsi all'azione di acetilcolina, il che porta ad un blocco competitivo della trasmissione neuromuscolare. Questa azione viene antagonizzata facilmente mediante agenti anticolinesterasi come neostigmina o edrofonio.

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

L'ED<sub>95</sub> di cisatracurio nei bambini durante anestesia con alotano è pari a 0,04 mg/kg.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il cisatracurio viene degradato nel corpo a pH e temperatura fisiologici mediante eliminazione di Hofmann (un processo chimico) in laudanosina e nel metabolita monoquaternario acrilato. Il metabolita monoquaternario acrilato viene idrolizzato da esterasi aspecifiche del plasma e forma il metabolita alcol monoquaternario. L'eliminazione di 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 di cisatracurio è indipendente dalla dose nell'intervallo studiato (da 0,1 a 0,2 mg/kg, ovvero da 2 a 4 x ED<sub>95</sub>).

Modelli di farmacocinetica sulla popolazione confermano ed estendono questo limite fino a 0,4 mg/kg (8 x ED<sub>95</sub>). I parametri farmacocinetici dopo dosi di 0,1 e 0,2 mg/kg di Cisatracurio Teva somministrate a pazienti chirurgici adulti sani sono riassunti nella tabella seguente:

| Parametro                                      | Intervallo di valori medi |
|--|---------------------------|
| Eliminazione                                   | 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 minuti         |

#### Farmacocinetica nei pazienti anziani

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

### **Farmacocinetica in pazienti con insufficienza renale/epatica**

Non vi è alcuna differenza clinicamente rilevante nella farmacocinetica di cisatracurio in pazienti con malattia 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 di cisatracurio dopo infusione di Cisatracurio Teva è simile alla farmacocinetica dopo singola iniezione in bolo. Il profilo del recupero dopo infusione di Cisatracurio Teva 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 di 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 Teva 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**

Cisatracurio non si è rilevato mutageno in un test di mutagenicità microbica *in vitro* a concentrazioni fino a 5000 µg/piastra.

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 mutagena positiva per un medicinale usato raramente e/o per un breve periodo ha una rilevanza clinica discutibile.

Non sono stati condotti studi sulla carcinogenicità.

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido benzensolfonico (per la regolazione del pH)  
Acqua iniettabile

## 6.2 Incompatibilità

È stato dimostrato che la degradazione del cisatracurio besilato avviene più rapidamente in Ringer lattato iniettabile e nella soluzione iniettabile Ringer lattato e glucosio 5% piuttosto che nei liquidi di infusione elencati nel paragrafo 6.6.

Di conseguenza, si raccomanda di non usare Ringer lattato iniettabile e la soluzione iniettabile Ringer lattato e glucosio 50 mg/ml (5%) come diluenti nella preparazione di soluzioni per infusione di Cisatracurio Teva.

Dato che Cisatracurio Teva 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 emulsioni iniettabili di ketorolac, trometamolo o propofol.

Questo farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

## 6.3 Periodo di validità

18 mesi

### *Periodo di validità dopo la diluizione:*

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per almeno 24 ore a 5°C-25°C (vedere paragrafo 6.6).

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato 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 2-8°C, a meno che la soluzione non venga diluita in condizioni asettiche controllate e convalidate.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere il contenitore 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

[2,5 ml] 4 ml, flaconcino di vetro trasparente di tipo I, con tappo di gomma e cappuccio di alluminio sul quale è applicato un disco rimovibile di plastica giallo.

[5 ml] 10 ml, flaconcino di vetro trasparente di tipo I, con tappo di gomma e cappuccio di alluminio sul quale è applicato un disco rimovibile di plastica bianco.

[10 ml] 13,5 ml, flaconcino di vetro trasparente di tipo I, con tappo di gomma e cappuccio di alluminio sul quale è applicato un disco rimovibile di plastica arancione.

[30 ml] 36 ml, flaconcino di vetro trasparente di tipo I, con tappo di gomma e cappuccio di alluminio sul quale è applicato un disco rimovibile di plastica marrone.

[2 mg/ml] Confezioni: 5 flaconcini

[5 mg/ml] Confezioni: 1 flaconcino

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Cisatracurio Teva diluito è fisicamente e chimicamente stabile per almeno 24 ore a 5°C-25°C a concentrazioni tra 0,1 e 2 mg/ml nei seguenti liquidi di infusione, in contenitori di polivinil cloruro o polipropilene.

- Infusione endovenosa di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9% p/V)
- Infusione endovenosa di glucosio 50 mg/ml (5% p/V)
- Infusione endovenosa di sodio cloruro 1,8 mg/ml (0,18% p/V) e glucosio 40 mg/ml (4% p/V)
- Infusione endovenosa di sodio cloruro 4,5 mg/ml (0,45% p/V) e glucosio 25 mg/ml (2,5% p/V)

Tuttavia, dato che il prodotto non contiene conservanti antimicrobici, la diluizione deve essere effettuata immediatamente prima dell'uso, o altrimenti deve essere conservata come indicato nel paragrafo 6.3.

È stato dimostrato che il cisatracurio è compatibile con i seguenti medicinali perioperatori di uso comune, se miscelato in condizioni che simulano la somministrazione in un'infusione endovenosa in funzione 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 Teva, si raccomanda di far scorrere ciascun principio attivo con un volume adeguato di fluido endovenoso adatto, per esempio sodio cloruro 9 mg/ml (0,9% p/V) soluzione per infusione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. - Via Messina, 38 - 20154 Milano

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

A.I.C. n. 040784011/M "2 mg/ml soluzione iniettabile/infusione" 5 flaconcini da 2,5 ml

A.I.C. n. 040784023/M "2 mg/ml soluzione iniettabile/infusione" 5 flaconcini da 5 ml

A.I.C. n. 040784035/M "2 mg/ml soluzione iniettabile/infusione" 5 flaconcini da 10 ml

A.I.C. n. 040784047/M "5 mg/ml soluzione iniettabile/infusione" 5 flaconcini da 30 ml

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

22 giugno 2011

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2011

Agenzia Italiana del Farmaco