

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cisatracurio Sandoz 2 mg/ml soluzione per iniezione o infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione per iniezione o infusione contiene 2,68 mg di cisatracurio besilato, equivalenti a 2 mg di cisatracurio.

Una fiala da 2,5 ml di soluzione per iniezione o infusione contiene 6,7 mg di cisatracurio besilato, equivalenti a 5 mg di cisatracurio.

Una fiala da 5 ml di soluzione per iniezione o infusione contiene 13,4 mg di cisatracurio besilato, equivalenti a 10 mg di cisatracurio.

Una fiala da 10 ml di soluzione per iniezione o infusione contiene 26,8 mg di cisatracurio besilato, equivalenti a 20 mg di cisatracurio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per iniezione o infusione

Soluzione limpida, da incolore a un colore giallo chiaro o giallo verdognolo, con un pH di 3,0-3,8.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

L'uso di Cisatracurio Sandoz è indicato durante gli interventi chirurgici e altre procedure e in terapia intensiva negli adulti e nei bambini sopra un mese di età. Può essere usato in aggiunta all'anestesia generale o alla sedazione nelle unità di terapia intensiva, per rilassare la muscolatura scheletrica e facilitare l'intubazione endotracheale e la respirazione artificiale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Cisatracurio Sandoz deve essere somministrato solo da o sotto la supervisione di anestesisti o altri medici che hanno familiarità con l'utilizzo e l'azione degli agenti bloccanti neuromuscolari. Devono essere disponibili attrezzature adatte all'intubazione tracheale e al mantenimento della ventilazione polmonare e di un'adeguata ossigenazione arteriosa. Si raccomanda il monitoraggio della funzionalità neuromuscolare durante l'uso di Cisatracurio Sandoz, al fine di individualizzare la posologia.

Posologia

- **Uso mediante iniezione endovenosa in bolo**

Posologia negli adulti

Intubazione endotracheale

La dose raccomandata di cisatracurio per intubazione negli adulti è di 0,15 mg/kg (di peso corporeo). L'intubazione endotracheale può essere effettuata 120 secondi dopo la somministrazione di Cisatracurio Sandoz, a seguito dell'induzione di anestesia con propofol.

Dosi più elevate riducono il tempo di insorgenza del blocco neuromuscolare.

La seguente tabella riassume i dati medi farmacodinamici quando cisatracurio è stato somministrato a dosi di 0,1-0,4 mg/kg (di peso corporeo) a pazienti adulti sani durante anestesia con oppioidi (tiopentale/fentanil/midazolam) o propofol.

Dose iniziale di cisatracurio (mg/kg di peso corporeo)	Anestetico di background	Tempo per la soppressione del 90% di T ₁ * (min)	Tempo per la soppressione massima del T ₁ * (min)	Tempo per il recupero spontaneo del 25% di T ₁ * (min)
0,1	Oppioidi	3,4	4,8	45
0,15	Propofol	2,6	3,5	55
0,2	Oppioidi	2,4	2,9	65
0,4	Oppioidi	1,5	1,9	91

* T₁ Risposta come singola contrazione (*single twitch*) oltre a primo componente della risposta "serie di quattro" (*train of four*) del muscolo adduttore del pollice dopo stimolazione elettrica sopramassimale del nervo ulnare.

L'anestesia con enflurano o isoflurano può prolungare il tempo di efficacia clinica di una dose iniziale di Cisatracurio Sandoz fino al 15%.

Mantenimento

Il blocco neuromuscolare può essere prolungato con dosi di mantenimento di cisatracurio. Durante l'anestesia con oppioidi o propofol una dose di 0,03 mg/kg (di peso corporeo) fornisce un blocco neuromuscolare supplementare clinicamente efficace di circa 20 minuti.

Successive dosi supplementari non determinano un accumulo dell'effetto di blocco neuromuscolare.

Recupero spontaneo

Una volta iniziato il recupero spontaneo dal blocco neuromuscolare, la durata fino a reversione completa è indipendente dalla dose di cisatracurio somministrata. Durante l'anestesia con oppioidi o propofol, i tempi medi per il recupero dal 25 al 75% e dal 5 al 95% sono rispettivamente di circa 13 e 30 minuti.

Reversione

Il blocco neuromuscolare prodotto dalla somministrazione di cisatracurio è facilmente reversibile con dosi standard di agenti anticolinesterasici. Dopo la somministrazione di agenti antagonisti i tempi medi per il recupero dal 25 al 75% e per il pieno recupero clinico (rapporto T₄/T₁ ≥ 0,7) sono rispettivamente di circa 4 e 9 minuti, con un T₁ medio di recupero del 10%.

Posologia nella popolazione pediatrica

Intubazione endotracheale (pazienti pediatrici di età compresa tra 1 mese e 12 anni)

Come per gli adulti, la dose di cisatracurio raccomandata per l'intubazione è di 0,15 mg/kg (di peso corporeo), somministrata rapidamente nell'arco di 5-10 secondi. L'intubazione tracheale può essere effettuata 120 secondi dopo la somministrazione di cisatracurio. La tabella seguente riporta i dati farmacodinamici relativi a questa dose.

Cisatracurio non è stato studiato per l'intubazione dei pazienti pediatrici nella Classe III-IV ASA. Esistono dati limitati sull'uso di cisatracurio nei pazienti pediatrici sotto i 2 anni di età sottoposti a interventi chirurgici maggiori o di lunga durata.

Nei pazienti pediatrici da 1 mese a 12 anni di età, il cisatracurio ha una durata clinica efficace più breve e un profilo di recupero spontaneo più rapido rispetto a quelli osservati negli adulti sottoposti ad analoghe condizioni anestetiche. Sono state osservate piccole differenze nel profilo farmacodinamico tra le fasce di età da 1 a 11 mesi e da 1 a 12 anni, le quali sono riassunte nelle seguenti tabelle.

Pazienti pediatrici da 1 a 11 mesi

Dose di cisatracurio (mg/kg di peso corporeo)	Anestetico di background	Tempo per la soppressione del 90% (min)	Tempo per la soppressione massima (min)	Tempo per il recupero spontaneo del 25% di T ₁ (min)
0,15	Alotano	1,4	2,0	52
0,15	Oppioidi	1,4	1,9	47

Pazienti pediatrici da 1 a 12 anni

Dose di cisatracurio (mg/kg di peso corporeo)	Anestetico di background	Tempo per la soppressione del 90% (min)	Tempo per la soppressione massima (min)	Tempo per il recupero spontaneo del 25% di T ₁ (min)
0,15	Alotano	2,3	3,0	43
0,15	Oppioidi	2,6	3,6	38

Quando cisatracurio non è richiesto per l'intubazione: può essere usata una dose inferiore a 0,15 mg/kg. I dati farmacodinamici per dosi di 0,08 e 0,1 mg/kg per i pazienti pediatrici da 2 a 12 anni sono elencati nella tabella seguente:

Dose di cisatracurio (mg/kg di peso corporeo)	Anestetico di background	Tempo per la soppressione del 90% (min)	Tempo per la soppressione massima (min)	Tempo per il recupero spontaneo del 25% di T ₁ (min)
0,08	Alotano	1,7	2,5	31
0,1	Oppioidi	1,7	2,8	28

La somministrazione di cisatracurio in seguito a suxametonio non è stata studiata nei pazienti pediatrici (vedere il paragrafo 4.5).

L'alotano potrebbe prolungare la durata clinicamente efficace di una dose di cisatracurio fino al 20%.

Non sono disponibili informazioni sull'uso di cisatracurio nei bambini durante l'anestesia con altri agenti anestetici fluorocarburi alogenati, ma si può prevedere che tali agenti prolunghino la durata dell'efficacia clinica di una dose di cisatracurio.

Mantenimento (pazienti pediatrici da 2 a 12 anni)

Il blocco neuromuscolare può essere prolungato con dosi di mantenimento di cisatracurio. Nei pazienti pediatrici da 2 a 12 anni una dose di 0,02 mg/kg (di peso corporeo) somministrata durante l'anestesia con alotano fornisce un blocco neuromuscolare supplementare clinicamente efficace di circa 9 minuti.

Successive dosi supplementari non determinano un accumulo dell'effetto di blocco neuromuscolare.

Non esistono dati sufficienti per raccomandare una dose di mantenimento nei pazienti pediatrici sotto i 2 anni di età. Tuttavia, dati molto limitati provenienti da studi clinici condotti su pazienti pediatrici di età inferiore ai 2 anni suggeriscono che una dose di mantenimento di 0,03 mg/kg possa prolungare l'efficacia clinica del blocco neuromuscolare per un periodo fino a 25 minuti durante l'anestesia con oppioidi.

Recupero spontaneo

Una volta iniziato il recupero spontaneo dal blocco neuromuscolare, la durata fino a reversione completa è indipendente dalla dose di cisatracurio somministrata. Durante l'anestesia con oppioidi o alotano, i tempi medi per il recupero dal 25 al 75% e dal 5 al 95% sono rispettivamente di circa 11 e 28 minuti.

Reversione

Il blocco neuromuscolare prodotto dalla somministrazione di cisatracurio è facilmente reversibile con dosi standard di agenti anticolinesterasici. Dopo la somministrazione di agenti antagonisti i tempi medi per il recupero dal 25 al 75% e per il pieno recupero clinico (rapporto $T_4/T_1 \geq 0,7$) sono rispettivamente di circa 2 e 5 minuti, con un T_1 medio di recupero del 13%.

Uso mediante infusione endovenosa

Posologia negli adulti e nei bambini dai 2 ai 12 anni

Il mantenimento del blocco neuromuscolare si ottiene mediante infusione di Cisatracurio Sandoz. Dopo l'inizio del recupero spontaneo si raccomanda una velocità di infusione iniziale di 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (0,18 mg/kg/h) per ripristinare soppressione dell'88-99% di T_1 . Dopo un periodo di stabilizzazione primaria del blocco neuromuscolare, nella maggior parte dei pazienti una velocità di infusione da 1 a 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (0,06-0,12 mg/kg/h) dovrebbe essere sufficiente a mantenere il blocco in questo range.

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

La velocità di infusione dipende dalla concentrazione di cisatracurio nella soluzione per infusione, dal grado di blocco neuromuscolare desiderato e dal peso corporeo del paziente. La seguente tabella fornisce indicazioni per l'infusione di Cisatracurio Sandoz non diluito.

Velocità di infusione di Cisatracurio Sandoz

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/h
70	2,1	3,2	4,2	6,3	ml/h
100	3,0	4,5	6,0	9,0	ml/h

Un tasso costante di infusione continua non è associato a un progressivo aumento o diminuzione dell'effetto bloccante neuromuscolare.

Al termine dell'infusione il recupero spontaneo dal blocco neuromuscolare procede a una velocità paragonabile a quella che segue la somministrazione di una singola iniezione in bolo.

Uso mediante iniezione endovenosa in bolo e/o infusione endovenosa

Posologia negli adulti

Unità di Terapia Intensiva (UTI)

Cisatracurio Sandoz può essere somministrato mediante bolo e/o infusione ai pazienti adulti in terapia intensiva.

Per gli adulti in terapia intensiva si raccomanda una velocità iniziale di infusione di $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($0,18 \text{ mg}/\text{kg}/\text{h}$). Ci possono essere ampie variazioni inter-paziente nei requisiti posologici, che possono aumentare o diminuire nel tempo. Negli studi clinici la velocità di infusione media è stata di $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ [range $0,5\text{-}10,2 \mu\text{g}/\text{kg}$ (di peso corporeo)/min ($0,03\text{-}0,6 \text{ mg}/\text{kg}/\text{h}$)].

Il tempo medio per un pieno recupero spontaneo in seguito a infusione a lungo termine (fino a 6 giorni) di cisatracurio in pazienti ricoverati in UTI è stato di circa 50 minuti.

Il profilo del recupero in seguito a infusione di cisatracurio nei pazienti ricoverati in UTI è indipendente dalla durata dell'infusione.

Popolazioni speciali

Posologia nei neonati (di età inferiore a 1 mese)

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

Posologia nei pazienti anziani

Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento posologico. In questi pazienti è stato osservato un profilo farmacodinamico simile a quello dei giovani adulti ma, come con altri bloccanti neuromuscolari, potrebbe verificarsi un'insorgenza ritardata.

Posologia nei pazienti con compromissione della funzionalità renale

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale non è necessario alcun aggiustamento posologico.

In questi pazienti è stato osservato un profilo farmacodinamico simile a quello dei pazienti con funzionalità renale normale, ma potrebbe verificarsi un'insorgenza ritardata.

Posologia nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti con malattia epatica all'ultimo stadio non è necessario alcun aggiustamento posologico. In questi pazienti è stato osservato un profilo farmacodinamico simile a quello dei pazienti con funzionalità epatica normale, ma potrebbe verificarsi un'insorgenza leggermente più rapida.

Posologia nei pazienti con malattia cardiovascolare

Quando è stato somministrato per iniezione rapida in bolo (nell'arco di 5-10 secondi) a pazienti adulti con gravi malattie cardiovascolari (New York Heart Association classe I-III) sottoposti a innesto di bypass aortocoronarico (CABG), cisatracurio non è stato associato a effetti cardiovascolari clinicamente significativi a qualsiasi dose studiata (dose massima 0,4 mg/kg [8 x ED₉₅]). Tuttavia in questa popolazione di pazienti sono disponibili dati limitati per dosi superiori a 0,3 mg/kg (di peso corporeo).

Cisatracurio non è stato studiato nei bambini sottoposti a chirurgia cardiaca.

Modo di somministrazione

Cisatracurio Sandoz è un agente bloccante neuromuscolare non depolarizzante di durata intermedia per somministrazione endovenosa.

Cisatracurio Sandoz non contiene conservanti antimicrobici e si intende esclusivamente per uso a dosi singole.

Il prodotto deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso. La soluzione deve essere utilizzata solo se è limpida e incolore o quasi incolore, fino a un colore leggermente giallo/giallo verdognolo, e praticamente priva di particelle e se il contenitore è integro. Se l'aspetto visivo è cambiato o se il contenitore è danneggiato, il prodotto deve essere eliminato.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a cisatracurio, atracurio o acido benzensolfonico.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze specifiche del prodotto

Il cisatracurio paralizza i muscoli respiratori, così come altri muscoli scheletrici, ma non esercita effetti noti sullo stato di coscienza o sulla soglia del dolore.

Si deve usare cautela quando si somministra cisatracurio a pazienti che hanno dimostrato ipersensibilità ad altri agenti bloccanti neuromuscolari, poiché tra gli agenti bloccanti neuromuscolari è stato segnalato un elevato tasso di sensibilità crociata (superiore al 50%).

Il cisatracurio non possiede significative proprietà vagolitiche o ganglio-bloccanti e, di conseguenza, non esercita alcun effetto clinicamente significativo sulla frequenza cardiaca e non contrasta la bradicardia prodotta da molti agenti anestetici o dalla stimolazione vagale durante gli interventi chirurgici.

I pazienti con miastenia gravis e altre forme di malattie neuromuscolari hanno dimostrato una sensibilità notevolmente aumentata agli agenti bloccanti non depolarizzanti. In questi pazienti si raccomanda una dose iniziale non superiore a 0,02 mg/kg.

Gravi anomalie dell'equilibrio acido-base e/o degli elettroliti sierici possono aumentare o diminuire la sensibilità dei pazienti agli agenti bloccanti neuromuscolari.

Non ci sono informazioni sull'uso di cisatracurio nei neonati di età inferiore a un mese, poiché in questa popolazione di pazienti il cisatracurio non è stato studiato.

Il cisatracurio non è stato studiato nei pazienti con un'anamnesi di ipertermia maligna. Studi condotti su suini sensibili all'ipertermia maligna hanno indicato che cisatracurio non provoca tale sindrome.

Non sono stati condotti studi con cisatracurio nei pazienti sottoposti a chirurgia con ipotermia indotta (da 25 a 28°C). Si può prevedere che la velocità di infusione necessaria a mantenere un adeguato rilassamento chirurgico in queste condizioni sia notevolmente ridotta.

Il cisatracurio non è stato studiato in pazienti con ustioni; tuttavia, se cisatracurio viene somministrato a questi pazienti, deve essere considerata la possibilità di un aumento dei requisiti posologici e di una diminuzione della durata d'azione.

Cisatracurio Sandoz è ipotonico e non deve essere applicato alla linea di infusione di una trasfusione di sangue.

Pazienti ricoverati in Unità di Terapia Intensiva (UTI)

Quando viene somministrata agli animali da laboratorio in dosi elevate, la laudanosina, un metabolita di cisatracurio e atracurio, è stata associata a ipotensione transitoria e, in alcune specie, a effetti eccitatori cerebrali. Nelle specie animali più sensibili tali effetti si sono verificati a concentrazioni plasmatiche di laudanosina simili a quelle che sono state osservate in alcuni pazienti ricoverati in UTI dopo infusione prolungata di atracurio.

In modo coerente con i requisiti di riduzione del tasso di infusione di cisatracurio, le concentrazioni plasmatiche di laudanosina sono circa un terzo di quelle che seguono l'infusione di atracurio.

Sono stati segnalati rari casi di convulsioni in pazienti in terapia intensiva che avevano ricevuto atracurio e altri agenti. Questi pazienti avevano di solito una o più condizioni mediche predisponenti alle convulsioni (per esempio trauma cranico, encefalopatia ipossica, edema cerebrale, encefalite virale, uremia). Una relazione causale con laudanosina non è stata stabilita.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Molti farmaci hanno dimostrato di influenzare l'entità e/o la durata d'azione degli agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti, tra cui i seguenti.

Aumento dell'effetto:

- agenti anestetici, come enflurano, isoflurano, alotano (vedere il paragrafo 4.2) e ketamina

- altri agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti
- altri farmaci come gli antibiotici (inclusi aminoglicosidi, polimixina, spectinomicina, tetracicline, lincomicina e clindamicina)
- antiaritmici (inclusi propranololo, calcio-antagonisti, lidocaina, procainamide e chinidina)
- diuretici (inclusi furosemide e forse i tiazidi, mannitolo e acetazolamide)
- magnesio e sali di litio e
- agenti ganglio-bloccanti (trimetafano, esametonio).

Un effetto di diminuzione è stato osservato dopo una precedente somministrazione cronica di fenitoina o carbamazepina.

La precedente somministrazione di suxametonio non ha alcun effetto né sulla durata del blocco neuromuscolare in seguito a dosi di cisatracurio in bolo né sui requisiti di velocità di infusione. La somministrazione di suxametonio per prolungare gli effetti degli agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti può provocare un blocco prolungato e complesso che può essere difficile da invertire con gli anticolinesterasici.

Raramente, alcuni medicinali possono aggravare o smascherare una miastenia gravis latente o indurre una sindrome miastenica; ne potrebbe risultare una maggiore sensibilità agli agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti. Tali agenti includono diversi antibiotici, beta-bloccanti (propranololo, oxprenololo), antiaritmici (procainamide, chinidina), antireumatici (clorochina, D-penicillamina), trimetafano, clorpromazina, steroidi, fenitoina e litio.

Il trattamento con gli anticolinesterasici, comunemente utilizzati nel morbo di Alzheimer (per esempio donepezil), può abbreviare la durata e diminuire l'entità del blocco neuromuscolare con cisatracurio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso di cisatracurio nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali sono insufficienti per quanto riguarda gli effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrio/fetale, sul parto e sullo sviluppo post-natale (vedere il paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Cisatracurio Sandoz non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se cisatracurio o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte umano o meno.

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

Come tutti gli altri anestetici, Cisatracurio Sandoz può compromettere notevolmente la capacità di guidare o di usare macchinari. Il paziente non deve guidare o usare macchinari dopo l'anestesia con cisatracurio.

Il fattore tempo deve essere stabilito dal medico caso per caso.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza degli effetti indesiderati viene classificata nelle seguenti categorie

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	da $\geq 1/100$ a $< 1/10$
Non comune	da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$
Raro	da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$
Molto raro	$< 1/10.000$
Non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni anafilattiche

Le reazioni anafilattiche di vari gradi di gravità sono state osservate dopo somministrazione di bloccanti neuromuscolari. Molto raramente, reazioni anafilattiche gravi sono state riportate in pazienti trattati con cisatracurio in collaborazione con uno o più agenti anestetici.

Patologie cardiache

Comune: bradicardia

Patologie vascolari

Comune: ipotensione

Non comune: rossore cutaneo

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: broncospasmo

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: eruzione cutanea

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto raro: miopatia, debolezza muscolare

Sono stati segnalati alcuni casi di debolezza muscolare e/o miopatia in seguito all'uso prolungato di miorilassanti in pazienti gravemente malati ricoverati in unità di terapia intensiva. La maggior parte dei pazienti stava ricevendo un trattamento concomitante con corticosteroidi. Questi eventi sono stati segnalati raramente in associazione a cisatracurio e una relazione causale non è stata stabilita.

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

Sintomi e segni

Si prevede che la paralisi muscolare prolungata e le sue conseguenze siano i principali segni di sovradosaggio con cisatracurio.

Gestione

È essenziale mantenere la ventilazione polmonare e l'ossigenazione arteriosa fino al ritorno di un'adeguata respirazione spontanea. Sarà necessario ricorrere alla sedazione totale, poiché lo stato di coscienza non è compromesso da cisatracurio. Una volta iniziato il recupero spontaneo, questo può essere accelerato dalla somministrazione di agenti anticolinesterasi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: miorilassanti, agenti ad azione periferica; altri composti quaternari dell'ammonio.

Codice ATC: M03AC11

Il cisatracurio è un rilassante muscolare benzilisoquinolinico non depolarizzante a durata d'azione intermedia.

Studi clinici nell'uomo hanno indicato che cisatracurio non è associato a rilascio di istamina dose-dipendente anche fino a dosi pari a 8 x ED₉₅.

Meccanismo d'azione

Il cisatracurio si lega ai recettori colinergici sulla giunzione neuromuscolare fino ad antagonizzare l'azione di acetilcolina, con conseguente blocco competitivo della trasmissione neuromuscolare. Questa azione viene facilmente invertita dagli agenti anticolinesterasici, come neostigmina o edrofonio.

La ED₉₅ (dose necessaria per produrre una riduzione del 95% della risposta di contrazione del muscolo adduttore del pollice alla stimolazione del nervo ulnare) di cisatracurio è stimata essere 0,05 mg/kg (di peso corporeo) durante l'anestesia con oppioidi (tiopentale/fentanil/midazolam).

La ED₉₅ di cisatracurio nei bambini durante l'anestesia con alotano è di 0,04 mg/kg.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nell'organismo il cisatracurio subisce degradazione a temperature e pH fisiologici mediante "eliminazione di Hofmann" (un processo chimico) per formare laudanosina e il metabolita acrilato monoquaternario. L'acrilato monoquaternario subisce idrolisi da parte di esterasi plasmatiche non-specifiche e forma il metabolita alcool monoquaternario. L'eliminazione di cisatracurio è in gran parte organo-indipendente, ma il fegato e i reni sono le principali vie di eliminazione dei suoi metaboliti.

Questi metaboliti non possiedono attività bloccante neuromuscolare.

Farmacocinetica nei pazienti adulti

La farmacocinetica non compartimentale di cisatracurio è indipendente dalla dose negli intervalli studiati (da 0,1 a 0,2 mg/kg, cioè da 2 a 4 x ED₉₅).

I modelli di farmacocinetica di popolazione confermano ed estendono questi risultati fino a 0,4 mg/kg (8 x ED₉₅). I parametri farmacocinetici successivi alla somministrazione di dosi di 0,1 e 0,2 mg/kg di cisatracurio a pazienti chirurgici adulti sani sono riassunti nella tabella seguente.

Parametro	Range dei 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 ci sono differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di cisatracurio tra i pazienti anziani e i giovani adulti. Anche il profilo di recupero rimane invariato.

Farmacocinetica nei pazienti con compromissione renale/epatica

Non ci sono differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di cisatracurio tra i pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale o con malattia epatica allo stadio terminale e i pazienti adulti sani. Anche il loro profilo di recupero rimane invariato.

Farmacocinetica durante l'infusione

La farmacocinetica di cisatracurio dopo infusione è simile a quella dopo singola iniezione in bolo. Il profilo di recupero dopo infusione di cisatracurio è indipendente dalla durata dell'infusione ed è simile a quello che segue una singola iniezione in bolo.

Farmacocinetica nei pazienti ricoverati in Unità di Terapia Intensiva (UTI)

La farmacocinetica di cisatracurio nei pazienti in terapia intensiva trattati con infusioni prolungate è simile a quella dei pazienti chirurgici adulti sani trattati con infusioni o con singole iniezioni in bolo. Il profilo di recupero dopo infusione di cisatracurio nei pazienti in terapia intensiva è indipendente dalla durata dell'infusione.

Le concentrazioni dei metaboliti sono più elevate nei pazienti in terapia intensiva con funzionalità renale e/o epatica anormale (vedere il paragrafo 4.4). Questi metaboliti non contribuiscono al blocco neuromuscolare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il cisatracurio non è risultato mutageno in un test di mutagenicità microbica *in vitro* a concentrazioni fino a 5000 µg/piastra.

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

Il cisatracurio è risultato mutageno in un test di mutagenicità *in vitro* su cellule di linfoma di topo a concentrazioni di 40 µg/ml e superiori.

Una singola risposta mutagenica positiva per un principio attivo utilizzato raramente e/o brevemente è di dubbia rilevanza clinica.

Non sono stati effettuati studi di carcinogenesi.

Non sono stati effettuati studi sulla fertilità. Gli studi sulla riproduzione nei ratti non hanno rivelato alcun effetto avverso di cisatracurio sullo sviluppo fetale.

Il risultato di uno studio sulla tolleranza locale intra-arteriosa nei conigli ha dimostrato che l'iniezione di cisatracurio è ben tollerata e non sono state osservate alterazioni correlate al farmaco.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido benzenesolfonico 1% (per l'aggiustamento del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali, a eccezione di quelli indicati nel paragrafo 6.6.

Poiché cisatracurio è stabile solo in soluzioni acide, non deve essere miscelato nella stessa siringa o somministrato contemporaneamente attraverso lo stesso ago con soluzioni alcaline, per esempio tiopentale sodico.

Non è compatibile con ketorolac, trometamolo o con l'emulsione iniettabile di propofol.

6.3 Periodo di validità

Fiale non aperte

24 mesi

Periodo di validità dopo la prima apertura

Dopo l'apertura della fiala il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Soluzione per infusione preparata

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura di 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente; in caso contrario i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e di norma non superano le 24 ore a 2-8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2-8°C).

Non congelare.

Conservare le fiale nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale in vetro trasparente di tipo I da 2,5 ml, 5 ml e 10 ml

Dimensioni delle confezioni:

1 fiala da 2,5 ml

5 fiale da 2,5 ml

10 fiale da 2,5 ml

50 fiale da 2,5 ml

1 fiala da 5 ml

5 fiale da 5 ml

10 fiale da 5 ml

50 fiale da 5 ml

1 fiala da 10 ml

5 fiale da 10 ml

10 fiale da 10 ml

50 fiale da 10 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle normative locali vigenti.

Diluito a concentrazioni tra 0,1 e 2 mg/ml, Cisatracurio Sandoz è fisicamente e chimicamente stabile per 24 ore a 25°C in una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%); in una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) e di glucosio 50 mg/ml (5%); e in una soluzione di glucosio 50 mg/ml (5%).

Il cisatracurio ha dimostrato di essere compatibile con i seguenti medicinali di comune uso perioperatorio quando la miscelazione avviene in condizioni che simulano la somministrazione in una linea di infusione endovenosa in uso tramite una diramazione a "Y": alfentanil cloridrato, droperidolo, fentanil citrato, midazolam cloridrato e sufentanil citrato. Quando gli altri agenti vengono somministrati lo stesso ago o cannula permanenti usati per cisatracurio, si raccomanda che ogni medicinale sia eliminato dalla linea con un volume adeguato di un fluido endovenoso adatto, per esempio una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Spa
Largo U. Boccioni 1
21040 Origgio (VA)
Italia

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

039891015 - "2 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE" 1 FIALA DA 2,5 ML
039891027 - "2 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE" 5 FIALE DA 2,5 ML
039891039 - "2 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE" 10 FIALE DA 2,5 ML
039891041 - "2 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE" 50 FIALE DA 2,5 ML
039891054 - "2 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE" 1 FIALA DA 5 ML
039891066 - "2 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE" 5 FIALE DA 5 ML
039891078 - "2 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE" 10 FIALE DA 5 ML
039891080 - "2 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE" 50 FIALE DA 5 ML
039891092 - "2 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE" 1 FIALA DA 10 ML
039891104 - "2 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE" 5 FIALE DA 10 ML
039891116 - "2 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE" 10 FIALE DA 10 ML
039891128 - "2 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE" 50 FIALE DA 10 ML

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE **Gennaio 2012**

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).