

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cisatracurio Mylan 2 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione

Cisatracurio Mylan 5 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cisatracurio 2 mg in forma di cisatracurio besilato 2,68 mg per 1 ml.

Cisatracurio 5 mg in forma di cisatracurio besilato 6,70 mg per 1 ml.

Un flaconcino da 2,5 ml contiene 5 mg di cisatracurio

Un flaconcino da 5 ml contiene 10 mg di cisatracurio

Un flaconcino da 10 ml contiene 20 mg di cisatracurio

Un flaconcino da 30 ml contiene 150 mg di cisatracurio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione.

Soluzione limpida, da incolore a giallo chiaro, priva di particelle visibili con un pH di 3,0-4,0 e un'osmolalità tra 3 e 10 mOsm/kg.

Soluzione limpida, da incolore a giallo chiaro, priva di particelle visibili con un pH di 3,0-4,0 e un'osmolalità tra 7 e 19 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Cisatracurio Mylan è indicato per l'uso durante procedure chirurgiche e altre procedure e in terapia intensiva negli adulti e nei bambini a partire da 1 mese di età. Cisatracurio Mylan può essere usato in aggiunta all'anestesia generale, o nella sedazione nelle Unità di Terapia Intensiva (UTI), per rilasciare la muscolatura scheletrica e per facilitare l'intubazione tracheale e la respirazione artificiale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Cisatracurio Mylan 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.

Cisatracurio Mylan non deve essere mescolato nella stessa siringa o somministrato simultaneamente attraverso lo stesso ago con un'emulsione iniettabile di propofol o con soluzioni alcaline come il tiopentone sodico (vedere paragrafo 6.2).

Cisatracurio Mylan non contiene conservanti antimicrobici ed è destinato all'uso in un singolo paziente.

Consigli per il monitoraggio

Come per gli altri agenti bloccanti neuromuscolari, si raccomanda il monitoraggio della funzionalità neuromuscolare durante l'uso di Cisatracurio Mylan, al fine di personalizzare la posologia.

Uso mediante iniezione endovenosa in bolo

Dosaggio negli adulti

Intubazione endotracheale

La dose raccomandata di cisatracurio per intubazione negli adulti è di 0,15 mg/kg (di peso corporeo). Questa dose determina condizioni da buone a eccellenti per l'intubazione endotracheale può essere effettuata 120 secondi dopo la somministrazione di Cisatracurio Mylan, a seguito dell'induzione dell'anestesia con propofol.

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

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

Dose iniziale di cisatracurio (mg/kg di peso corporeo)	Tipo di anestesia	Tempo per la soppressione del 90% di T₁* (min)	Tempo per la soppressione massima del T₁* (min)	Tempo per il recupero spontaneo del 25% di T₁* (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 o primo componente della serie di quattro contrazioni del muscolo adduttore del pollice dopo stimolazione elettrica sopramassimale del nervo ulnare

L'anestesia con enflurano o isoflurano può prolungare la durata dell'efficacia clinica di una dose iniziale di cisatracurio 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) protrae di circa 20 minuti il blocco neuromuscolare clinicamente efficace.

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

Recupero spontaneo

Una volta iniziato il recupero spontaneo dal blocco neuromuscolare, la velocità 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.

Inversione

Il blocco neuromuscolare prodotto dalla somministrazione di cisatracurio è facilmente reversibile con dosi standard di agenti anticolinesterasici. Dopo la somministrazione dell'agente antagonista 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%.

Dosaggio nella popolazione pediatrica

Intubazione tracheale (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 clinicamente 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)	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)
0,15	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)	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)
0,15	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)	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	Oppioidi	1,7	2,8	28

La somministrazione di cisatracurio successiva 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'impiego di cisatracurio nei bambini durante l'anestesia con altri agenti anestetici fluorocarburi alogenati, ma si può prevedere che tali agenti prolunghino la durata clinicamente efficace 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. Dosi di mantenimento consecutive non determinano un prolungamento progressivo dell'effetto.

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 il blocco neuromuscolare clinicamente efficace per un periodo fino a 25 minuti durante l'anestesia con oppioidi.

Recupero spontaneo

Una volta iniziato il recupero spontaneo dal blocco neuromuscolare, la velocità 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.

Inversione

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

Dosaggio negli adulti e nei bambini dai 2 ai 12 anni

Il mantenimento del blocco neuromuscolare si ottiene mediante infusione di cisatracurio.

In seguito ai segni di recupero spontaneo si raccomanda una velocità di infusione iniziale di 3 µg/kg (peso corporeo)/min (0,18 mg/kg/h) per ripristinare soppressione dell'88–99% di T_1 . Dopo un periodo iniziale di stabilizzazione del blocco neuromuscolare, una velocità di infusione da 1 a 2 µg/kg/min (0,06–0,12 mg/kg/h) dovrebbe essere adeguata a mantenere il blocco in questo intervallo nella maggior parte dei pazienti.

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 dipenderà 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 non diluito.

Velocità di infusione di cisatracurio per iniezione 2 mg/ml

Paziente (peso corporeo) (kg)	Dose (µg/kg/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

L'infusione continua a velocità costante di cisatracurio non è associata 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.

Dosaggio 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.

Dosaggio 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.

Dosaggio nei pazienti con compromissione renale

Nei pazienti con insufficienza renale non è necessario alcun aggiustamento posologico. In questi pazienti è stato osservato un profilo farmacodinamico simile a quello dei pazienti con funzione renale normale, ma potrebbe verificarsi un'insorgenza leggermente ritardata.

Dosaggio nei pazienti con compromissione 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 funzione epatica normale, ma potrebbe verificarsi un'insorgenza leggermente più rapida.

Dosaggio 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 (fino a e inclusi 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.

Dosaggio nei pazienti in Unità di Terapia Intensiva (UTI)

Cisatracurio può essere somministrato mediante bolo e/o infusione ai pazienti adulti in Unità di Terapia Intensiva.

Per gli adulti in terapia intensiva si raccomanda una velocità iniziale di infusione di 3 µg/kg/min (0,18 mg/kg/h). Potrebbe esserci un'ampia variabilità inter-paziente nei dosaggi richiesti, che possono aumentare o diminuire nel tempo. Negli studi clinici la velocità di infusione media è stata di 3 µg/kg/min [range da 0,5 a 10,2 µg/kg (di peso corporeo)/min (da 0,03 a 0,6 mg/kg/h)].

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

Velocità di infusione di cisatracurio 5 mg/ml soluzione iniettabile

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

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

4.3 Controindicazioni

Cisatracurio Mylan è controindicato in pazienti con ipersensibilità nota a cisatracurio, atracurio o acido benzenesulfonico.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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. Il cisatracurio 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 deve usare cautela quando si somministra cisatracurio a pazienti che hanno mostrato ipersensibilità ad altri agenti bloccanti neuromuscolari, poiché tra gli agenti bloccanti neuromuscolari è stato segnalato un elevato tasso di sensibilità crociata (superiore al 50%) (vedere paragrafo 4.3).

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 mostrato 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 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 in dosi elevate agli animali da laboratorio, 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 accordo con la prevista riduzione della velocità 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 unità di 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 ed altre forme d'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, polimixine, spectinomicina, tetracicline, lincomicina e clindamicina)
- farmaci antiaritmici (inclusi propranololo, calcio-antagonisti, lignocaina, procainamide e chinidina)
- diuretici (inclusi furosemide e forse tiazidi, mannitolo e acetazolamide)
- magnesio e sali di litio
- agenti ganglio-bloccanti (trimetafano, esametonio).

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, betabloccanti (propranololo, oxprenololo), antiaritmici (procainamide, chinidina), antireumatici (clorochina, D-penicillamina), trimetafano, clorpromazina, steroidi, fenitoina e litio.

Effetto di diminuzione

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

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

Nessun effetto

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.

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.

Il cisatracurio non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se cisatracurio o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte umano o meno. Il rischio per il lattante non può essere escluso. A causa della breve emivita non si prevedono conseguenze per il lattante, purché la madre riprenda l'allattamento al seno dopo che gli effetti della sostanza si sono esauriti. Per precauzione l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento e per almeno 24 ore dopo la somministrazione di questo medicinale.

Fertilità

Non sono stati condotti studi 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 normali 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 interni.

Per la classificazione della frequenza è stata usata la convenzione seguente:

Molto comune $\geq 1/10$,

Comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$,

Non comune da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$,

Rara da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$,

Molto rara $< 1/10.000$,

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

<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Molto raro	Reazione anafilattica Reazioni anafilattiche di vario grado di gravità sono state osservate dopo somministrazione di bloccanti neuromuscolari. Molto raramente, reazioni anafilattiche gravi sono state riportate in pazienti trattati con cisatracurio assieme a uno o più agenti anestetici.
<i>Patologie cardiache</i>	
Comune	Bradycardia
<i>Patologie vascolari</i>	
Comune	Ipotensione
Non comune	Rossore cutaneo
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Non comune	Broncospasmo
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Non comune	Eruzione cutanea
<i>Patologie dell'apparato muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Molto rara	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 da 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.

5.0 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: miorilassanti, agenti ad azione periferica, codice ATC: M03AC11.

Il cisatracurio è un rilassante muscolare benzilisochinolinico 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 (tiopentone/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 sulla 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	Intervallo 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 funzione renale e/o epatica anormale (vedere il paragrafo 4.4). Questi metaboliti non contribuiscono al blocco neuromuscolare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Non è stato possibile condurre studi significativi sulla tossicità acuta.

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 del 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 in vitro su cellule di linfoma di topo 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.

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 sui 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

Soluzione di acido benzenesulfonico 10% p/v (per l'aggiustamento del pH), acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

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

Di conseguenza, si raccomanda di non usare soluzione iniettabile di Ringer lattato e la soluzione iniettabile di Ringer lattato e destrosio al 5% come diluenti nella preparazione di soluzioni per infusione di cisatracurio.

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 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

Periodo di validità prima della diluizione: 12 mesi

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 48 ore a una temperatura fra 5°C e 25° C (vedere paragrafo 6.6).

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 a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 – 8° C). Non congelare.

Conservare i flaconcini nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazioni del medicinale diluito vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

2,5 ml in flaconcino (vetro): scatola da 1 e 5 flaconcini

5 ml in flaconcino (vetro): scatola da 1 e 5 flaconcini

10 ml in flaconcino (vetro): scatola da 1 e 5 flaconcini

30 ml in flaconcino (vetro): scatola da 1 flaconcino

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale è esclusivamente monouso. Utilizzare solo soluzioni trasparenti, da incolore fino a giallo chiaro prive di particelle visibili. Il prodotto deve essere esaminato visivamente prima dell'uso e se il suo aspetto è cambiato o se il contenitore è danneggiato il prodotto deve essere scartato.

Cisatracurio Mylan diluito è fisicamente e chimicamente stabile per almeno 48 ore a 5°C e 25°C a concentrazioni tra 0,1 e 2 mg/ml nei seguenti liquidi infusionali, in contenitori di polivinil cloruro o polipropilene.

- Sodio cloruro (0,9% p/v) soluzione per infusione.
- Glucosio (5% p/v) soluzione per infusione.
- Sodio cloruro (0,18 % p/v) e glucosio (4% p/v) soluzione per infusione.
- Sodio cloruro (0,45% p/v) e glucosio (2,5% p/v) soluzione per infusione.

Tuttavia, dato che il prodotto non contiene conservanti antimicrobici, la diluizione deve essere effettuata immediatamente prima dell'uso o nel caso non sia possibile, conservarla come indicato al paragrafo 6.3.

È stato dimostrato che cisatracurio è compatibile con i seguenti medicinali perioperatori di uso comune, se miscelato in condizioni che simulano la somministrazione in un'infusione endovenosa 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.

Quando come sito di iniezione viene scelta una vena piccola, cisatracurio deve essere fatto scorrere nella vena con un fluido endovenoso adatto, per esempio sodio cloruro (0,9% p/v) soluzione per infusione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Spa, Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

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

042591014 - "2mg/ml soluzione iniettabile o per infusione" 1 flaconcino in vetro da 2,5 ml

042591026 - "2mg/ml soluzione iniettabile o per infusione" 5 flaconcino in vetro da 2,5 ml

042591038 - "2mg/ml soluzione iniettabile o per infusione" 1 flaconcino in vetro da 5 ml

042591040 - "2mg/ml soluzione iniettabile o per infusione" 5 flaconcini in vetro da 5 ml

042591053 - "2mg/ml soluzione iniettabile o per infusione" 1 flaconcino in vetro da 10 ml

042591065 - "2mg/ml soluzione iniettabile o per infusione" 5 flaconcini in vetro da 10 ml

042591077 - "5mg/ml soluzione iniettabile o per infusione" 1 flaconcino in vetro da 30 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco