

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cisatracurio Mylan Pharma
2mg/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.
Una fiala da 2,5 ml contiene 5 mg di cisatracurio
Una fiala da 5 ml contiene 10 mg di cisatracurio
Una fiala da 10 ml contiene 20 mg di cisatracurio.

Eccipienti:

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione. .
Soluzione chiara, da incolore a giallo pallido o a giallo-verdastro.
Il pH è compreso tra 3,25 e 3,65.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cisatracurio Mylan Pharma è un bloccante neuromuscolare non depolarizzante a durata d'azione intermedia, somministrato per via endovenosa.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Cisatracurio Mylan Pharma deve essere somministrato solo da e sotto la supervisione di un anestesista o di altri clinici che hanno familiarità con l'uso e l'azione degli agenti bloccanti neuromuscolari.

Devono essere disponibili attrezzature per l'intubazione tracheale e il mantenimento della ventilazione polmonare e per una adeguata ossigenazione arteriosa.

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

Monitoraggio

Come con gli altri bloccanti neuromuscolari, si raccomanda il monitoraggio della funzione neuromuscolare durante l'uso di Cisatracurio Mylan Pharma, al fine di adeguare per ciascun paziente il dosaggio necessario.

Sommistrazione per iniezione endovenosa in bolo

Dosaggio negli adulti

Intubazione tracheale

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

Dosi più alte accorciano i tempi di induzione del blocco neuromuscolare.

La tabella seguente riassume i dati di farmacodinamica medi ottenuti a seguito della somministrazione di Cisatracurio Mylan Pharma, alle dosi di 0,1-0,4 mg/kg di peso corporeo in pazienti adulti sani durante l'anestesia oppioide (tiopentone/fentanil/midazolam) o con propofol.

Dose iniziale di Cisatracurio Mylan Pharma mg/kg (peso corporeo)	Tipo di anestesia	Tempo (min) per la soppressione del 90% di T1*	Tempo (min) per la massima soppressione di T1*	Tempo (min) per il recupero spontaneo del 25% di T1*
0,1	oppioide	3,4	4,8	45
0,15	propofol	2,6	3,5	55
0,2	oppioide	2,4	2,9	65
0,4	oppioide	1,5	1,9	91

* T1 Risposta come singola contrazione (single twitch) 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 prolungare la durata della efficacia clinica di una dose iniziale di cisatracurio fino ad un massimo del 15%.

Mantenimento

Il blocco neuromuscolare può essere prolungato con dosi di mantenimento di Cisatracurio Mylan Pharma. Una dose di 0,03 mg/kg di peso corporeo, somministrata durante anestesia con oppioide o propofol, fornisce approssimativamente ulteriori 20 minuti di blocco neuromuscolare clinicamente efficace.

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

Recupero spontaneo

Una volta iniziato, il recupero spontaneo e la sua velocità sono indipendenti dalla dose di cisatracurio somministrata. Durante l'anestesia oppioide o con propofol i tempi medi per

un recupero dal 25 al 75% e dal 5 al 95% sono rispettivamente di circa 13 e 30 minuti.

Antagonismo farmacologico

Il blocco neuromuscolare che fa seguito alla somministrazione di cisatracurio può essere facilmente antagonizzato con dosi standard di agenti anticolinesterasici. I tempi medi per un recupero dal 25 al 75% e per il pieno recupero clinico (rapporto T4/T1 $\geq 0,7$) sono approssimativamente di circa 4 e 9 minuti rispettivamente, a seguito della somministrazione di agenti antagonisti intorno al 10% del recupero di T1.

Dosaggio nella popolazione pediatrica

Intubazione tracheale (popolazione pediatrica di età compresa tra 1 mese e 12 anni):

Come per gli adulti, la dose raccomandata di Cisatracurio Mylan Pharma nell'intubazione è di 0,15 mg/kg di peso corporeo, somministrata rapidamente in 5-10 secondi. Questa dose produce condizioni da buone ad eccellenti per l'intubazione tracheale nei 120 secondi successivi all'iniezione di Cisatracurio Mylan Pharma.

La tabella sottoriportata contiene i dati di farmacodinamica relativi a questa dose.

Cisatracurio non è stato valutato per l'intubazione dei pazienti pediatrici appartenenti alla Classe III-IV ASA. Esistono dati limitati circa l'utilizzo di cisatracurio in pazienti pediatrici al di sotto dei 2 anni di età sottoposti ad interventi chirurgici di una certa importanza o di lunga durata.

Nei pazienti pediatrici di età compresa fra 1 mese e 12 anni, il cisatracurio ha una più breve durata nella efficacia clinica e un più rapido profilo di recupero spontaneo, rispetto a quello osservato negli adulti sottoposti alle stesse condizioni anestetiche. Sono state osservate piccole differenze nel profilo farmacodinamico tra le fasce di età da 1 a 11 mesi e da 1 e 12 anni che vengono riassunte nella tabella seguente:

Pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 11 mesi

Cisatracurio Mylan Pharma Dosaggio in mg/kg (peso corporeo)	Tipo di anestesia	Tempo (min) per la soppressione del 90% di T1	Tempo (min) per la massima soppressione di T1	Tempo (min) per il Recupero spontaneo del 25% di T1
0,15	alotano	1,4	2,0	52
0,15	oppioide	1,4	1,9	47

Popolazione pediatrica di età compresa tra 1 e 12 anni

Cisatracurio Mylan Pharma Dosaggio in mg/kg (peso corporeo)	Tipo di anestesia	Tempo (min) per la soppressione del 90% di T1	Tempo (min) per la massima soppressione di T1	Tempo (min) per il recupero spontaneo del 25% di T1
0,15	alotano	2,3	3,0	43
0,15	oppioide	2,6	3,6	38

Quando per l'intubazione non è richiesto l'impiego di Cisatracurio Mylan Pharma:

Può essere usata una dose inferiore a 0,15 mg/kg. Nella tabella sottostante vengono riportati i dati di farmacodinamica per dosi di 0,08 e 0,1 mg/kg per pazienti pediatrici di età da 2 a 12 anni:

Cisatracurio Mylan Pharma mg/kg Dosaggio in mg/kg (peso corporeo)	Tipo di anestesia	Tempo (min) per la soppressione del 90% di T1	Tempo (min) per la massima soppressione di T1	Tempo (min) per il recupero spontaneo del 25% di T1
0,08	alotano	1,7	2,5	31
0,1	oppioide	1,7	2,8	28

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

Ci si potrebbe aspettare che l'alotano prolunghi la durata della efficacia clinica di una dose di cisatracurio fino al 20%. Non sono disponibili informazioni sull'uso di cisatracurio in bambini durante l'anestesia con altri idrocarburi alogenati fluorurati, ma ci si può attendere che tali agenti prolunghino la durata di 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 anestesia con alotano, generalmente protrae l'efficacia clinica del blocco neuromuscolare per circa 9 minuti. Dosi di mantenimento consecutive di cisatracurio non determinano un progressivo prolungamento dell'effetto.

Non esistono dati sufficienti per raccomandare una dose di mantenimento nei pazienti pediatrici al di sotto dei 2 anni di età. Tuttavia, dati molto limitati ottenuti da studi clinici in pazienti pediatrici di età inferiore ai 2 anni, suggeriscono che una dose di mantenimento di 0,03 mg/kg può 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 del blocco neuromuscolare, la velocità di recupero è indipendente dalla dose di cisatracurio somministrata. Durante l'anestesia con oppioide o alotano, i tempi mediani per un recupero dal 25 al 75% e dal 5 al 95% sono rispettivamente di circa 11 e 28 minuti.

Antagonismo farmacologico

Il blocco neuromuscolare che segue la somministrazione di cisatracurio può essere rapidamente antagonizzato con dosi standard di agenti anticolinesterasici. I tempi medi di recupero dal 25 al 75% ed il pieno recupero clinico (rapporto T4/T1 \geq 0,7) sono approssimativamente di circa 2 e 5 minuti rispettivamente, a seguito della somministrazione di un agente antagonista con una media di recupero del 13% di T1.

Somministrazione in infusione

Dosaggio negli adulti e nei bambini tra 2 e 12 anni

Il mantenimento del blocco neuromuscolare può essere ottenuto con l'infusione di cisatracurio. Una velocità iniziale di infusione di 3 mcg/kg di peso corporeo/min (0,18 mg/kg/ora) è raccomandata per riportare la soppressione del T1 tra l'89 e il 99% dopo i segni di recupero spontaneo. Dopo un iniziale periodo di stabilizzazione del blocco neuromuscolare, un'infusione

di 1-2 mcg/kg di peso corporeo/min (0,06-0,12 mg/kg/ora) dovrebbe essere idonea a mantenere il blocco in questa fascia nella maggior parte dei pazienti.

Una riduzione della velocità d'infusione fino al 40% può essere necessaria quando il cisatracurio è somministrato durante anestesia con isoflurano o enflurano (vedere paragrafo 4.5).

La velocità di infusione deve essere regolata in base alla concentrazione di Cisatracurio nella soluzione infusionale, al grado desiderato di blocco neuromuscolare ed al peso del paziente. La tabella seguente fornisce delle linee guida per la somministrazione di Cisatracurio (non diluito).

Velocità di infusione di cisatracurio - Soluzione iniettabile 2 mg/ml

Peso del paziente (kg)	Dose (mcg/kg/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 di Cisatracurio a velocità costante non è stata associata con l'incremento o la riduzione progressivi dell'effetto bloccante neuromuscolare.

A seguito della sospensione dell'infusione di Cisatracurio, il recupero spontaneo dal blocco neuromuscolare, procede con un andamento paragonabile al recupero dopo somministrazione di una dose singola in bolo.

Dosaggio nei neonati (neonati al di sotto di un mese di età)

L'uso di cisatracurio nei neonati deve essere evitato in quanto non è stato studiato in tale popolazione di pazienti.

Dosaggio negli anziani

Nei pazienti anziani non sono necessarie variazioni di dose. In questi pazienti il cisatracurio ha un profilo farmacodinamico simile a quello osservato nei pazienti adulti giovani, ma, come con altri bloccanti neuromuscolari, può presentare una insorgenza leggermente più lenta.

Dosaggio in pazienti con ridotta funzionalità renale

Nei pazienti con insufficienza renale non sono necessarie variazioni di dose. In questi pazienti il Cisatracurio ha un profilo farmacodinamico simile a quello osservato nei pazienti con funzionalità renale normale ma può presentare una insorgenza leggermente più lenta.

Dosaggio in pazienti con ridotta funzionalità epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica grave non sono necessarie variazioni di dose. In questi pazienti il cisatracurio ha un profilo farmacodinamico simile a quello osservato nei pazienti con funzionalità epatica normale ma può presentare una insorgenza leggermente più rapida.

Dosaggio in pazienti con malattia cardiovascolare

Quando somministrato come iniezione rapida in bolo (da 5 a 10 secondi) in pazienti adulti con gravi malattie cardiovascolari (Classi I-III della New York Heart Association), sottoposti a intervento di "bypass" coronarico, il cisatracurio, in ognuno dei dosaggi studiati [fino a 0,4 mg/kg (8xED₉₅) inclusi], non è stato associato, dal punto di vista clinico, ad effetti cardiovascolari significativi. Tuttavia, sono limitati i dati disponibili relativi a dosi superiori a 0,3 mg/kg in tale popolazione di pazienti.

Cisatracurio non è stato studiato nei bambini sottoposti ad interventi di cardiocirurgia.

Dosaggio nei pazienti ricoverati nei reparti di terapia intensiva (ICU)

Cisatracurio è stato somministrato in bolo e/o in infusione in pazienti adulti ricoverati in reparti di terapia intensiva (ICU).

Una velocità iniziale di infusione di Cisatracurio di 3 mcg/kg di peso corporeo/min (0,18 mg/kg/ora) è raccomandata nei pazienti adulti ricoverati in reparti di terapia intensiva. Per tali dosaggi si può osservare un'ampia variabilità tra pazienti e tali dosaggi possono aumentare o diminuire con il tempo. Negli studi clinici, la velocità media di infusione è stata di 3 mcg/kg/min (intervallo da 0,5 a 10,2 mcg/kg di peso corporeo/min, ovvero da 0,03 a 0,6 mg/kg/ora).

Il tempo medio per il pieno e spontaneo recupero dopo infusione prolungata (fino a 6 giorni) di Cisatracurio nei pazienti ricoverati in reparti di terapia intensiva è stato di 50 minuti.

Velocità di infusione di cisatracurio - Soluzione iniettabile 5 mg/ml

Peso del paziente (kg)	Dose (mcg/kg/min)				Velocità di infusione
	1,0	1,5	2,0	3,0	
70	0,8	1,2	1,7	2,5	ml/ora
100	1,2	1,8	2,4	3,6	ml/ora

Il profilo del recupero dopo infusione di cisatracurio nei pazienti ricoverati in reparti di terapia intensiva è indipendente dalla durata dell'infusione.

4.3 Controindicazioni

Cisatracurio Mylan Pharma è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità a cisatracurio, atracurio o all'acido benzensolfonico.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Cisatracurio paralizza i muscoli respiratori così come gli altri muscoli scheletrici, ma non ha effetti noti sulla coscienza o sulla soglia del dolore. Cisatracurio, pertanto, deve essere somministrato soltanto da, o sotto la supervisione di, anestesisti o altri medici che abbiano familiarità con l'uso e l'azione dei bloccanti neuromuscolari. Devono essere disponibili una strumentazione adeguata per l'intubazione endotracheale, il mantenimento della ventilazione polmonare ed idonea ossigenazione arteriosa.

Si deve usare cautela quando si somministra Cisatracurio Mylan Pharma a pazienti che hanno mostrato ipersensibilità nei confronti di altri bloccanti neuromuscolari, poiché è stato evidenziato un elevato tasso di sensibilità crociata (maggiore del 50%) tra bloccanti neuromuscolari (vedere paragrafo 4.3).

Cisatracurio non ha significative proprietà relativamente al blocco gangliare e vagale. Pertanto, cisatracurio non ha effetti significativi sulla frequenza cardiaca e non contrasta, durante l'intervento chirurgico, la bradicardia prodotta da molti agenti anestetici o dalla stimolazione vagale.

Pazienti affetti da miastenia grave ed altre malattie neuromuscolari presentano una aumentata sensibilità agli agenti bloccanti neuromuscolari non-depolarizzanti. In tali pazienti è raccomandata, una dose iniziale non superiore a 0,02 mg/kg di cisatracurio..

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

Non ci sono informazioni sull'utilizzo di cisatracurio in neonati di età inferiore ad un mese, poiché esso non è stato studiato in tale popolazione di pazienti.

Cisatracurio non è stato studiato in pazienti con storia di ipertermia maligna. Studi effettuati in maiali predisposti all'ipertermia maligna indicano che cisatracurio non fa scattare tale sindrome.

Non sono stati effettuati studi con cisatracurio in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici con ipotermia indotta (da 25° a 28°C). Come con altri agenti bloccanti neuromuscolari, la velocità di infusione richiesta per mantenere un adeguato miorellassamento chirurgico in tali condizioni può essere significativamente ridotta.

Cisatracurio non è stato studiato in pazienti con ustioni; comunque, come con altri agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti, la possibilità di un incremento delle dosi richieste e di una ridotta durata di azione deve essere considerata quando cisatracurio è somministrato a tali pazienti.

Cisatracurio è una soluzione ipotonica e non deve essere usato nella stessa linea infusionale utilizzata per una trasfusione ematica.

Pazienti ricoverati nei reparti di terapia intensiva (ICU)

Quando somministrato a dosi elevate in animali da laboratorio, la laudanosina, un metabolita di cisatracurio e di atracurio, è stata associata a ipotensione transitoria e, in alcune specie, a effetti cerebrali eccitatori. Nella maggior parte delle specie animali sensibili, tali effetti si verificavano a concentrazioni plasmatiche di laudanosina simili a quelle che sono state osservate in alcuni pazienti ricoverati in ICU a seguito di infusione prolungata di atracurio.

In coerenza con le previste dosi infusionali ridotte di cisatracurio, le concentrazioni di laudanosina nel plasma sono approssimativamente pari ad un terzo di quelle presenti dopo infusione di atracurio.

Si sono manifestati rari casi di crisi convulsive in pazienti ricoverati in reparti di terapia intensiva a seguito di somministrazione di atracurio ed 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 laudanosina non è stata stabilita.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Molti farmaci, inclusi i seguenti, hanno dimostrato di influenzare l'entità e/o la durata d'azione dei bloccanti neuromuscolari non-depolarizzanti:

Effetto aumentato:

da anestetici quali alotano, enflurano e isoflurano (vedere paragrafo 4.2), ketamina, altri agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti o altri farmaci come gli antibiotici (inclusi aminoglicosidi, polimixine, spectinomomicina, tetracicline, lincomicina e clindamicina), farmaci antiaritmici (inclusi propranololo, bloccanti dei canali del Calcio, lidocaina, procainamide e chinidina), diuretici (inclusi furosemide e forse tiazidi, mannitolo e acetazolamide), sali di magnesio e di litio, bloccanti gangliari (trimetafano, esametonio).

Effetto ridotto

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

La precedente somministrazione di suxametonio non ha effetti sulla durata del blocco neuromuscolare conseguente alla somministrazione di dosi in bolo di cisatracurio o sulla velocità di infusione.

La somministrazione di suxametonio per prolungare gli effetti degli agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti può determinare un blocco complesso e prolungato che può risultare difficile antagonizzare con gli anticolinesterasici.

Raramente certi farmaci possono aggravare o rendere manifesta una miastenia grave latente o indurre una sindrome miastenica; ne potrebbe risultare un aumento della sensibilità agli agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti. Tali farmaci comprendono diversi antibiotici, beta-bloccanti (propranololo, oxprenololo), farmaci antiaritmici (procaïnamide, chinidina), antireumatici (cloroquina, D-penicillamina), trimetafano, clorpromazina, steroidi, fenitoina e litio.

Il trattamento con farmaci anticolinesterasici, comunemente utilizzati nel trattamento della malattia di Alzheimer, come ad esempio donepezil, può abbreviare la durata e ridurre l'entità del blocco neuromuscolare con cisatracurio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di cisatracurio in gravidanza. Gli studi su animali non sono sufficienti a evidenziare gli effetti sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrionale/fetale, e/o sul parto e/o sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Cisatracurio Mylan Pharma non deve essere somministrato durante la gravidanza.

Non ci sono informazioni riguardanti l'escrezione di cisatracurio o dei suoi metaboliti nel latte materno umano. Non può essere escluso un rischio per il bambino allattato. A causa della breve emivita non si prevede un effetto sul bambino allattato se la madre ricomincia l'allattamento dopo che gli effetti del farmaco si sono esauriti. Come precauzione, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento e per almeno 24 ore dopo la somministrazione di questo farmaco.

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

Questa precauzione non è rilevante per l'uso di cisatracurio. Cisatracurio Mylan Pharma viene sempre utilizzato in combinazione con un anestetico generale e quindi ci si deve attenere alle usuali precauzioni relative allo svolgimento di attività dopo l'anestesia generale.

4.8 Effetti indesiderati

Allo scopo di determinare la frequenza, da molto comune a non comune, degli eventi avversi, sono stati utilizzati dati provenienti dalla sintesi di risultati di studi clinici.

La seguente convenzione è stata usata per la classificazione degli eventi avversi in termini di frequenza: molto comune $\geq 1/10$, comune $\geq 1/100 - < 1/10$, non comune $\geq 1/1000 - < 1/100$, raro

≥1/10000 - <1/1000, molto raro <1/10000 e sconosciuta (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Dati provenienti da studi clinici

<i>Patologie cardiache</i>	
Comuni	Bradycardia
<i>Patologie vascolari</i>	
Comuni	Ipotensione
Non comuni	arrossamenti cutanei
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Non comuni	Broncospasmo
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Non comuni	Rash

Dati post-marketing

<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Molto rari	Reazione anafilattica. Sono state osservate reazioni anafilattiche a vari livelli di gravità dopo la somministrazione di agenti bloccanti neuromuscolari. Molto raramente, si sono evidenziate reazioni anafilattiche gravi in pazienti a cui è stato somministrato cisatracurio contemporaneamente a uno o più agenti anestetici.
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Molto rari	Miopatia, debolezza muscolare. Sono stati riportati alcuni casi di debolezza muscolare e/o miopatia a seguito dell'uso prolungato di miorilassanti in pazienti gravi ricoverati in Unità di Terapia Intensiva. La maggior parte dei pazienti venivano contemporaneamente trattati con corticosteroidi. Questi eventi sono stati raramente evidenziati in associazione con cisatracurio e non è stato stabilito un nesso causale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Il principale effetto del sovradosaggio con cisatracurio è rappresentato da una paralisi muscolare prolungata con le relative conseguenze.

Trattamento

In questi casi è essenziale mantenere la ventilazione polmonare e l'ossigenazione arteriosa fino a quando non si sia ristabilita una respirazione spontanea adeguata. Può essere necessaria una sedazione completa, poiché cisatracurio non riduce lo stato di coscienza. Il recupero può essere

accelerato dalla somministrazione di agenti anticolinesterasici somministrati non appena sono evidenti i segni del recupero spontaneo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: agenti bloccanti neuromuscolari, codice ATC: M03AC11.

Cisatracurio è un rilassante muscoloscheletrico, benzilisochinolinico non depolarizzante a durata d'azione intermedia.

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

Meccanismo di azione

Cisatracurio si lega ai recettori colinergici della giunzione neuromuscolare antagonizzando con meccanismo competitivo l'azione dell'acetilcolina e causando il blocco della trasmissione neuromuscolare. Questa azione è prontamente antagonizzata dagli agenti anticolinesterasici quali neostigmina o edrofonio.

La ED₉₅ (dose necessaria per produrre una riduzione del 95% nella risposta di contrazione muscolare dell'adduttore del pollice alla stimolazione del nervo ulnare) di cisatracurio è stimata essere 0,05 mg/kg di peso corporeo durante anestesia oppioide (tiopentone/fentanil/midazolam). La ED₉₅ di cisatracurio nei bambini durante anestesia con alotano è 0,04 mg/kg.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Cisatracurio, in condizioni di pH e temperatura fisiologici, viene degradato attraverso un processo chimico chiamato "eliminazione di Hofmann" a laudanosina e nel metabolita acrilato quaternario. Il metabolita acrilato monoquaternario viene a sua volta idrolizzato da esterasi plasmatiche non specifiche per formare un altro metabolita, l'alcool monoquaternario. L'eliminazione di cisatracurio è prevalentemente organo indipendente, ma fegato e reni sono i principali siti per la clearance dei suoi metaboliti. Tali metaboliti non possiedono attività bloccante neuromuscolare.

Farmacocinetica nei pazienti adulti

La farmacocinetica non compartimentale di cisatracurio è indipendente dalla dose entro l'intervallo studiato (da 0,1 a 0,2 mg/kg cioè da 2 a 4 volte l'ED₉₅).

Modelli di farmacocinetica di popolazione confermano e allargano questo limite fino a 0,4 mg/kg (8 volte l'ED₉₅). I parametri farmacocinetici dopo dosi di 0,1 e 0,2 mg/kg di cisatracurio somministrato a pazienti chirurgici adulti sani sono riassunti nella tabella seguente:

Parametro	Valori medi (range)
Clearance	4,7-5,7 ml/min/kg
Volume di distribuzione allo steady state	121-161 ml/kg
Emivita di eliminazione	22-29 min

Farmacocinetica in pazienti anziani

Non ci sono differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di cisatracurio tra pazienti anziani e giovani adulti. Anche il profilo del recupero è invariato.

Farmacocinetica in pazienti con insufficienza epatica/renale

Non ci sono differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di cisatracurio tra pazienti con insufficienza grave epatica o renale e giovani adulti sani. Anche il profilo del recupero è invariato.

Farmacocinetica durante l'infusione

La farmacocinetica cisatracurio dopo infusione è simile a quella che fa seguito alla somministrazione in bolo singolo. Il profilo del recupero dopo l'infusione di Cisatracurio è indipendente dalla durata dell'infusione ed è simile a quello che segue la somministrazione in bolo singolo.

Farmacocinetica in pazienti ricoverati in Unità di Terapia Intensiva

La farmacocinetica di cisatracurio in pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva e riceventi infusioni prolungate è simile a quella che fa seguito alla somministrazione in bolo singolo o attraverso infusione in pazienti chirurgici adulti sani.

Il profilo del recupero dopo infusione di cisatracurio in pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva è indipendente dalla durata dell'infusione.

Le concentrazioni dei metaboliti sono più elevate in pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva con funzionalità renale e/o epatica alterata (vedere paragrafo 4.4). Questi metaboliti non contribuiscono al determinarsi del blocco neuromuscolare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Non si sono potuti condurre studi significativi di tossicità acuta con cisatracurio. Per i sintomi relativi alla tossicità, vedere paragrafo 4.9 "Sovradosaggio".

Tossicità subacuta

Studi effettuati a seguito di somministrazione ripetuta per tre settimane nel cane e nella scimmia non hanno mostrato segni di tossicità specifica del composto.

Mutagenicità

Cisatracurio non è risultato mutageno in un test di mutagenesi microbica *in vitro* a concentrazioni fino a 5000 mcg/per piastra.

In uno studio di citogenesi *in vivo* nel ratto, non sono state riscontrate significative anomalie cromosomiche fino a dosi di 4 mg/kg per via sottocutanea.

Cisatracurio è risultato mutageno in un test *in vitro* su cellule di linfoma di topo, a concentrazioni di 40 mcg/ml e superiori.

Una singola risposta mutagena positiva per un farmaco utilizzato non frequentemente e/o per brevi periodi è di dubbia rilevanza clinica.

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità.

Tossicità riproduttiva

Non sono stati condotti studi sulla fertilità. Gli studi sulla riproduzione condotti sui ratti non hanno evidenziato effetti avversi di cisatracurio sullo sviluppo fetale.

Tollerabilità locale

Il risultato di uno studio relativo alla somministrazione per via intra-arteriosa nel coniglio ha mostrato che cisatracurio è ben tollerato e non sono stati riscontrati cambiamenti correlati al farmaco.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido benzensolfonico; acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

È stato dimostrato che la degradazione di cisatracurio besilato si verifica più rapidamente nella soluzione Ringer lattato e nella soluzione Ringer lattato e destrosio al 5% che nelle altre soluzioni per infusione elencate al paragrafo 6.6.

Pertanto le soluzioni Ringer lattato e la soluzione Ringer lattato e destrosio al 5% non devono essere utilizzate per la diluizione di cisatracurio prima dell'infusione.

Poiché cisatracurio è stabile solo in soluzioni acide, non deve essere mescolato nella stessa siringa o somministrato simultaneamente attraverso lo stesso ago con soluzioni alcaline come il tiopentone sodico. Non è compatibile con ketorolac trometamina o emulsione iniettabile di propofol.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto quelli riportati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Validità prima della ricostituzione: 24 mesi.

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

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non usato immediatamente i tempi di conservazione del prodotto "in uso" e le condizioni di conservazione prima del suo uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a temperatura da 2°C a 8°C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in condizioni asettiche validate e controllate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto della confezione

Fiale di vetro trasparenti di tipo I.

Fiala (vetro) da 2,5 ml: confezione da 1 e 5 fiale

Fiala (vetro) da 5 ml: confezione da 1 e 5 fiale

Fiala (vetro) da 10 ml: confezione da 1 e 5 fiale.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo prodotto è da utilizzarsi una sola volta. Utilizzare solo soluzioni limpide, incolori o di colorazione giallo chiaro o giallo-verdastro. Il prodotto deve essere visivamente ispezionato prima dell'uso, e nel caso in cui l'aspetto sia modificato o il contenitore risulti danneggiato, il prodotto deve essere eliminato.

Quando diluito a concentrazioni comprese tra 0,1 e 2 mg/ml, cisatracurio ha mostrato di essere stabile dal punto di vista chimico e fisico per 24 ore a 5 - 25° C nei seguenti fluidi infusionali (sia in contenitori di polivinilcloruro che di polipropilene):

- Sodio cloruro 0,9% p/v, infusione endovenosa
- Glucosio 5% p/v, infusione endovenosa
- Sodio cloruro (0.18% p/v) e Glucosio (4% p/v), infusione endovenosa
- Sodio cloruro (0.45% p/v) e Glucosio (2.5% p/v) infusione endovenosa

Comunque dal momento che le confezioni di Cisatracurio Mylan Pharma non contengono conservanti ad azione antibatterica, la diluizione deve essere effettuata subito prima dell'uso, diversamente la soluzione diluita dovrà essere conservata come indicato nel paragrafo 6.3.

Cisatracurio ha dimostrato di essere compatibile con i seguenti farmaci, comunemente usati in ambito perioperatorio, quando miscelati in condizioni che simulino la somministrazione in infusione endovenosa attraverso un set di iniezione ad "Y": alfentanil cloridrato, droperidolo, fentanil citrato, midazolam cloridrato e sufentanil citrato. Quando altri farmaci vengono somministrati, attraverso lo stesso ago o cannula utilizzata per cisatracurio, è necessario che ciascun farmaco venga lavato via facendo defluire una quantità adeguata di una idonea soluzione infusionale, ad es. sodio cloruro 0,9% p/v per infusione endovenosa. Come per altri farmaci somministrati per via endovenosa, se come sede di iniezione viene scelta una vena di piccolo calibro, i residui di cisatracurio devono essere eliminati da quest'ultima facendo defluire nella stessa vena una soluzione infusionale idonea (es. sodio cloruro 0,9% p/v per infusione endovenosa).

Istruzioni per l'apertura della fiala

Le fiale sono dotate di un sistema di apertura a taglio e devono essere aperte nel modo seguente:

- tenere con una mano la parte inferiore della fiala;
- porre l'altra mano sulla parte superiore posizionando il pollice al di sopra del punto colorato ed esercitare una pressione.

Figura 1



Figura 2



7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan SpA, via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042697019 - "2 mg/ml Soluzione Iniettabile o Per Infusione" 1 Fiala In Vetro Da 2,5 Ml

042697021 - "2 mg/ml Soluzione Iniettabile o Per Infusione" 5 Fiale In Vetro Da 2,5 Ml

042697033 - "2 mg/ml Soluzione Iniettabile o Per Infusione" 1 Fiala In Vetro Da 5 Ml

042697045 - "2 mg/ml Soluzione Iniettabile o Per Infusione" 5 Fiale In Vetro Da 5 Ml

042697058 - "2 mg/ml Soluzione Iniettabile o Per Infusione" 1 Fiala In Vetro Da 10 Ml

042697060 - "2 mg/ml Soluzione Iniettabile o Per Infusione" 5 Fiale In Vetro Da 10 Ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cisatracurio Mylan Pharma
5mg/ml soluzione iniettabile o per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cisatracurio 5 mg in forma di cisatracurio besilato 6,69 mg per 1 ml.
Un flaconcino da 30 ml contiene 150 mg di cisatracurio.

Eccipienti:

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione.
Soluzione chiara, da incolore a giallo pallido o a giallo-verdastro.
Il pH è compreso tra 3,25 e 3,65.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cisatracurio Mylan Pharma è un bloccante neuromuscolare non depolarizzante a durata d'azione intermedia, somministrato per via endovenosa.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Cisatracurio Mylan Pharma deve essere somministrato solo da e sotto la supervisione di un anestesista o di altri clinici che hanno familiarità con l'uso e l'azione degli agenti bloccanti neuromuscolari.

Devono essere disponibili attrezzature per l'intubazione tracheale e il mantenimento della ventilazione polmonare e per una adeguata ossigenazione arteriosa.

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

Monitoraggio

Come con gli altri bloccanti neuromuscolari, si raccomanda il monitoraggio della funzione neuromuscolare durante l'uso di Cisatracurio Mylan Pharma, al fine di adeguare per in ciascun paziente il dosaggio necessario per un blocco neuromuscolare adeguato.

Sommistrazione per iniezione endovenosa in bolo

Dosaggio negli adulti

Intubazione tracheale

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

Dosi più alte accorciano i tempi di induzione del blocco neuromuscolare.

La tabella seguente riassume i dati farmacodinamica medi ottenuti a seguito della somministrazione di Cisatracurio Mylan Pharma, alle dosi di 0,1-0,4 mg/kg di peso corporeo in pazienti adulti sani durante l'anestesia oppioide (tiopentone/fentanil/midazolam) o con propofol.

Dose iniziale di Cisatracurio Mylan Pharma mg/kg (peso corporeo)	Tipo di anestesia	Tempo (min) per la soppressione del 90% di T1*	Tempo (min) per la massima soppressione di T1*	Tempo (min) per il recupero spontaneo del 25% di T1*
0,1	oppioide	3,4	4,8	45
0,15	propofol	2,6	3,5	55
0,2	oppioide	2,4	2,9	65
0,4	oppioide	1,5	1,9	91

* T1 Risposta come singola contrazione (single twitch) 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 prolungare la durata della efficacia clinica di una dose iniziale di cisatracurio fino ad un massimo del 15%.

Mantenimento

Il blocco neuromuscolare può essere prolungato con dosi di mantenimento di Cisatracurio Mylan Pharma. Una dose di 0,03 mg/kg di peso corporeo, somministrata durante anestesia con oppioide o propofol, fornisce approssimativamente ulteriori 20 minuti di blocco neuromuscolare clinicamente efficace.

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

Recupero spontaneo

Una volta iniziato, il recupero spontaneo e la sua velocità sono indipendenti dalla dose di cisatracurio somministrata. Durante l'anestesia oppioide o con propofol i tempi medi per un recupero dal 25 al 75% e dal 5 al 95% sono rispettivamente di circa 13 e 30 minuti.

Antagonismo farmacologico

Il blocco neuromuscolare che fa seguito alla somministrazione di cisatracurio può essere facilmente antagonizzato con dosi standard di agenti anticolinesterasici. I tempi medi per un recupero dal 25 al 75% e per il pieno recupero clinico (rapporto T4/T1 \geq 0,7) sono approssimativamente di circa 4 e 9 minuti rispettivamente, a seguito della somministrazione di agenti antagonisti intorno al 10% del recupero di T1.

Dosaggio nella popolazione pediatrica

Intubazione tracheale (popolazione pediatrica di età compresa tra 1 mese e 12 anni):

Come per gli adulti, la dose raccomandata di Cisatracurio Mylan Pharma nell'intubazione è di 0,15 mg/kg di peso corporeo, somministrata rapidamente in 5-10 secondi. Questa dose produce condizioni da buone ad eccellenti per l'intubazione tracheale nei 120 secondi successivi all'iniezione di Cisatracurio Mylan Pharma.

La tabella sottoriportata contiene i dati di farmacodinamica relativi a questa dose.

Cisatracurio non è stato valutato per l'intubazione dei pazienti pediatrici appartenenti alla Classe III-IV ASA. Esistono dati limitati circa l'utilizzo di cisatracurio in pazienti pediatrici al di sotto dei 2 anni di età sottoposti ad interventi chirurgici di una certa importanza o di lunga durata.

Nei pazienti pediatrici di età compresa fra 1 mese e 12 anni di età, il cisatracurio ha una più breve durata nella efficacia clinica e un più rapido profilo di recupero spontaneo rispetto a quello osservato negli adulti sottoposti alle stesse condizioni anestetiche. Sono state osservate piccole differenze nel profilo farmacodinamico tra le fasce di età da 1 a 11 mesi e da 1 e 12 anni che vengono riassunte nella tabella seguente:

Pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 11 mesi

Dose iniziale di Cisatracurio Mylan Pharma Dosaggio in mg/kg (peso corporeo)	Tipo di anestesia	Tempo (min) per la soppressione del 90% di T1	Tempo (min) per la massima soppressione di T1	Tempo (min) per il Recupero spontaneo del 25% di T1
0,15	alotano	1,4	2,0	52
0,15	oppioide	1,4	1,9	47

Popolazione pediatrica di età compresa tra 1 e 12 anni

Dose iniziale di Cisatracurio Mylan Pharma Dosaggio in mg/kg (peso corporeo)	Tipo di anestesia	Tempo (min) per la soppressione del 90% di T1	Tempo (min) per la massima soppressione di T1	Tempo (min) per il recupero spontaneo del 25% di T1
0,15	alotano	2,3	3,0	43
0,15	oppioide	2,6	3,6	38

Quando per l'intubazione non è richiesto l'impiego di Cisatracurio Mylan Pharma:

Può essere usata una dose inferiore a 0,15 mg/kg. Nella tabella sottostante vengono riportati i dati di farmacodinamica per dosi di 0,08 e 0,1 mg/kg per pazienti pediatrici di età da 2 a 12 anni:

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

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

Ci si potrebbe aspettare che l'alotano prolunghi la durata della efficacia clinica di una dose di cisatracurio fino al 20%. Non sono disponibili informazioni sull'uso di cisatracurio in bambini durante l'anestesia con altri idrocarburi alogenati fluorurati, ma ci si può attendere che tali agenti prolunghino la durata di 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 anestesia con alotano, generalmente protrae l'efficacia clinica del blocco neuromuscolare per circa 9 minuti. Dosi di mantenimento consecutive di cisatracurio non determinano un progressivo prolungamento dell'effetto.

Non esistono dati sufficienti per raccomandare una dose di mantenimento nei pazienti pediatrici al di sotto dei 2 anni di età. Tuttavia, dati molto limitati ottenuti da studi clinici in pazienti pediatrici di età inferiore ai 2 anni, suggeriscono che una dose di mantenimento di 0,03 mg/kg può 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 del blocco neuromuscolare, la velocità di recupero è indipendente dalla dose di cisatracurio somministrata. Durante l'anestesia con oppioide o alotano, i tempi mediani per un recupero dal 25 al 75% e dal 5 al 95% sono rispettivamente di circa 11 e 28 minuti.

Antagonismo farmacologico

Il blocco neuromuscolare che segue la somministrazione di cisatracurio può essere rapidamente antagonizzato con dosi standard di agenti anticolinesterasici. I tempi medi di recupero dal 25 al 75% ed il pieno recupero clinico (rapporto T4/T1 \geq 0,7) sono approssimativamente di circa 2 e 5 minuti rispettivamente, a seguito della somministrazione di un agente antagonista con una media di recupero del 13% di T1.

Somministrazione in infusione

Dosaggio negli adulti e nei bambini tra 2 e 12 anni

Il mantenimento del blocco neuromuscolare può essere ottenuto con l'infusione di cisatracurio. Una velocità iniziale di infusione di 3 mcg/kg di peso corporeo/min (0,18 mg/kg/ora) è raccomandata per riportare la soppressione del T1 tra l'89 e il 99% dopo i segni di recupero

spontaneo. Dopo un periodo iniziale di stabilizzazione del blocco neuromuscolare, un'infusione di 1-2 mcg/kg di peso corporeo/min (0,06-0,12 mg/kg/ora) dovrebbe essere idonea a mantenere il blocco in questa fascia nella maggior parte dei pazienti.

Una riduzione della velocità d'infusione fino al 40% può essere necessaria quando il cisatracurio è somministrato durante anestesia con isoflurano o enflurano (vedere paragrafo 4.5).

La velocità di infusione deve essere regolata in base alla concentrazione di Cisatracurio nella soluzione infusionale, al grado desiderato di blocco neuromuscolare ed al peso del paziente. La tabella seguente fornisce delle linee guida per la somministrazione di Cisatracurio (non diluito).

Velocità di infusione di cisatracurio - Soluzione iniettabile 2 mg/ml

Peso del paziente (kg)	Dose (mcg/kg/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 di Cisatracurio a velocità costante non è stata associata con l'incremento o la riduzione progressivi dell'effetto bloccante neuromuscolare.

A seguito della sospensione dell'infusione di cisatracurio il recupero spontaneo dal blocco neuromuscolare, procede con un andamento paragonabile al recupero dopo somministrazione di una dose singola in bolo.

Dosaggio nei neonati (neonati al di sotto di un mese di età)

L'uso di cisatracurio nei neonati deve essere evitato in quanto non è stato studiato in tale popolazione di pazienti.

Dosaggio negli anziani

Nei pazienti anziani non sono necessarie variazioni di dose. In questi pazienti il cisatracurio ha un profilo farmacodinamico simile a quello osservato nei pazienti adulti giovani, ma, come con altri bloccanti neuromuscolari, può presentare una insorgenza leggermente più lenta.

Dosaggio in pazienti con ridotta funzionalità renale

Nei pazienti con insufficienza renale non sono necessarie variazioni di dose. In questi pazienti il Cisatracurio ha un profilo farmacodinamico simile a quello osservato nei pazienti con funzionalità renale normale ma può presentare una insorgenza leggermente più lenta.

Dosaggio in pazienti con ridotta funzionalità epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica grave non sono necessarie variazioni di dose. In questi pazienti il cisatracurio ha un profilo farmacodinamico simile a quello osservato nei pazienti con funzionalità epatica normale ma può presentare una insorgenza leggermente più rapida.

Dosaggio in pazienti con malattia cardiovascolare

Quando somministrato come iniezione rapida in bolo (da 5 a 10 secondi) in pazienti adulti con gravi malattie cardiovascolari (Classi I-III della New York Heart Association), sottoposti a intervento di "bypass" coronarico, il cisatracurio, in ognuno dei dosaggi studiati [fino a 0,4 mg/kg (8xED₉₅) inclusi], non è stato associato, dal punto di vista clinico, ad effetti cardiovascolari significativi. Tuttavia, sono limitati i dati disponibili relativi a dosi superiori a 0,3 mg/kg in tale popolazione di pazienti.

Cisatracurio non è stato studiato nei bambini sottoposti ad interventi di cardiocirurgia.

Dosaggio nei pazienti ricoverati nei reparti di terapia intensiva

Cisatracurio è stato somministrato in bolo e/o in infusione in pazienti adulti ricoverati in reparti di terapia intensiva (ICU).

Una velocità iniziale di infusione di Cisatracurio di 3 mcg/kg di peso corporeo/min (0,18 mg/kg/ora) è raccomandata nei pazienti adulti ricoverati in reparti di terapia intensiva. Per tali dosaggi si può osservare un'ampia variabilità tra pazienti e tali dosaggi possono aumentare o diminuire con il tempo. Negli studi clinici, la velocità media di infusione è stata di 3 mcg/kg/min (intervallo da 0,5 a 10,2 mcg/kg di peso corporeo/min, ovvero da 0,03 a 0,6 mg/kg/ora).

Il tempo medio per il pieno e spontaneo recupero dopo infusione prolungata (fino a 6 giorni) di Cisatracurio nei pazienti ricoverati in reparti di terapia intensiva è stato di 50 minuti.

Velocità di infusione di cisatracurio - Soluzione iniettabile 5 mg/ml

Peso del paziente (kg)	Dose (mcg/kg/min)				Velocità di infusione
	1,0	1,5	2,0	3,0	
70	0,8	1,2	1,7	2,5	ml/ora
100	1,2	1,8	2,4	3,6	ml/ora

Il profilo del recupero dopo infusione di cisatracurio nei pazienti ricoverati in reparti di terapia intensiva è indipendente dalla durata dell'infusione.

4.3 Controindicazioni

Cisatracurio Mylan Pharma è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità a cisatracurio, atracurio o all'acido benzensolfonico.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Cisatracurio paralizza i muscoli respiratori così come gli altri muscoli scheletrici, ma non ha effetti noti sulla coscienza o sulla soglia del dolore. Cisatracurio, pertanto, deve essere somministrato soltanto da, o sotto la supervisione di anestesisti o altri medici che abbiano familiarità con l'uso e l'azione dei bloccanti neuromuscolari. Devono essere disponibili una strumentazione adeguata per l'intubazione endotracheale, il mantenimento della ventilazione polmonare ed idonea ossigenazione arteriosa.

Si deve usare cautela quando si somministra Cisatracurio Mylan Pharma a pazienti che hanno mostrato ipersensibilità nei confronti di altri bloccanti neuromuscolari, poiché è stato evidenziato un elevato tasso di sensibilità crociata (maggiore del 50%) tra bloccanti neuromuscolari (vedere paragrafo 4.3).

Cisatracurio non ha significative proprietà relativamente al blocco gangliare e vagale. Pertanto, cisatracurio non ha effetti significativi sulla frequenza cardiaca e non contrasta, durante l'intervento chirurgico, la bradicardia prodotta da molti agenti anestetici o dalla stimolazione vagale.

Pazienti affetti da miastenia grave ed altre malattie neuromuscolari presentano una aumentata sensibilità agli agenti bloccanti neuromuscolari non-depolarizzanti. In tali pazienti è raccomandata una dose iniziale non superiore a 0,02 mg/kg di cisatracurio.

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

Non ci sono informazioni sull'utilizzo di cisatracurio in neonati di età inferiore ad un mese, poiché esso non è stato studiato in tale popolazione di pazienti.

Cisatracurio non è stato studiato in pazienti con storia di ipertermia maligna. Studi effettuati in maiali predisposti all'ipertermia maligna indicano che cisatracurio non fa scattare tale sindrome.

Non sono stati effettuati studi con cisatracurio in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici con ipotermia indotta (da 25° a 28°C). Come con altri agenti bloccanti neuromuscolari, la velocità di infusione richiesta per mantenere un adeguato mio rilassamento chirurgico in tali condizioni può essere significativamente ridotta.

Cisatracurio non è stato studiato in pazienti con ustioni; comunque, come con altri agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti, la possibilità di un incremento delle dosi richieste e di una ridotta durata di azione deve essere considerata quando cisatracurio è somministrato a tali pazienti.

Cisatracurio è una soluzione ipotonica e non deve essere usato nella stessa linea infusionale utilizzata per una trasfusione ematica.

Pazienti ricoverati nei reparti di terapia intensiva (ICU)

Quando somministrato a dosi elevate in animali da laboratorio, la laudanosina, un metabolita di cisatracurio e di atracurio, è stata associata a ipotensione transitoria e, in alcune specie, a effetti cerebrali eccitatori. Nelle maggior parte delle specie animali sensibili, tali effetti si verificavano a concentrazioni plasmatiche di laudanosina simili a quelle che sono state osservate in alcuni pazienti ricoverati in ICU a seguito di infusione prolungata di atracurio.

In coerenza con le previste dosi infusionali ridotte di cisatracurio, le concentrazioni di laudanosina nel plasma sono approssimativamente pari ad un terzo di quelle presenti dopo infusione di atracurio.

Si sono manifestati rari casi di crisi convulsive in pazienti ricoverati in reparti di terapia intensiva a seguito di somministrazione di atracurio ed 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 e altre forme di interazione

Molti farmaci, inclusi i seguenti, hanno dimostrato di influenzare l'entità e/o la durata d'azione dei bloccanti neuromuscolari non-depolarizzanti:

Effetto aumentato:

da anestetici quali alotano, enflurano e isoflurano (vedere paragrafo 4.2), ketamina, altri agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti o altri farmaci come gli antibiotici (inclusi gli aminoglicosidi, polimixine, spectinomicina, tetracicline, lincomicina e clindamicina), farmaci antiaritmici (inclusi propranololo, bloccanti dei canali del calcio, lidocaina, procainamide e

chinidina), diuretici (inclusi furosemide e forse tiazidi, mannitolo e acetazolamide), sali di magnesio e di litio, bloccanti gangliari (trimetafano, esametonio).

Effetto ridotto

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

La precedente somministrazione di suxametonio non ha effetti sulla durata del blocco neuromuscolare conseguente alla somministrazione di dosi in bolo di cisatracurio o sulla velocità di infusione.

La somministrazione di suxametonio per prolungare gli effetti degli agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti può determinare un blocco complesso e prolungato che può risultare difficile da antagonizzare con gli anticolinesterasici.

Raramente certi farmaci possono aggravare o rendere manifesta una miastenia grave latente o indurre una sindrome miastenica; ne potrebbe risultare un aumento della sensibilità agli agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti. Tali farmaci comprendono diversi antibiotici, beta-bloccanti (propranololo, oxprenololo), farmaci antiaritmici (procainamide, chinidina), antireumatici (clorochina, D-penicillamina), trimetafano, clorpromazina, steroidi, fenitoina e litio.

Il trattamento con farmaci anticolinesterasici, comunemente utilizzati nel trattamento della malattia di Alzheimer, come ad esempio donepezil, può abbreviare la durata e ridurre l'entità del blocco neuromuscolare con cisatracurio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di cisatracurio in gravidanza. Gli studi su animali non sono insufficienti a evidenziare gli effetti sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrionale/fetale, e/o sul parto e/o sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Cisatracurio Mylan Pharma non deve essere somministrato durante la gravidanza.

Non ci sono informazioni riguardanti l'escrezione di cisatracurio o dei suoi metaboliti nel latte materno umano. Non può essere escluso un rischio per il bambino allattato. A causa della breve emivita non si prevede un effetto sul bambino allattato se la madre ricomincia l'allattamento dopo che gli effetti del farmaco si sono esauriti. Come precauzione l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento e per almeno 24 ore dopo la somministrazione di questo farmaco.

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

Questa precauzione non è rilevante per l'uso di cisatracurio. Cisatracurio Mylan Pharma viene sempre utilizzato in combinazione con un anestetico generale e quindi ci si deve attenere alle usuali precauzioni relative allo svolgimento di attività dopo l'anestesia generale.

4.8 Effetti indesiderati

Allo scopo di determinare la frequenza da molto comune a non comune degli eventi avversi, sono stati utilizzati dati provenienti dalla sintesi di risultati di studi clinici.

La seguente convenzione è stata usata per la classificazione degli eventi avversi in termini di frequenza: molto comune $\geq 1/10$, comune $\geq 1/100 - < 1/10$, non comune $\geq 1/1000 - < 1/100$, raro $\geq 1/10000 - < 1/1000$, molto raro $< 1/10000$ e sconosciuta (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Dati provenienti da studi clinici

<i>Patologie cardiache</i>	
Comuni	Bradycardia
<i>Patologie vascolari</i>	
Comuni	Ipotensione
Non comuni	arrossamenti cutanei
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Non comuni	Broncospasmo
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Non comuni	Rash

Dati post-marketing

<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Molto rari	Reazione anafilattica. Sono state osservate reazioni anafilattiche a vari livelli di gravità dopo la somministrazione di agenti bloccanti neuromuscolari. Molto raramente, si sono evidenziate reazioni anafilattiche gravi in pazienti a cui è stato somministrato cisatracurio contemporaneamente a uno o più agenti anestetici.
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Molto rari	Miopatia, debolezza muscolare. Sono stati riportati alcuni casi di debolezza muscolare e/o miopatia a seguito dell'uso prolungato di miorilassanti in pazienti gravi ricoverati in Unità di Terapia Intensiva. La maggior parte dei pazienti venivano contemporaneamente trattati con corticosteroidi. Questi eventi sono stati raramente evidenziati in associazione con cisatracurio e non è stato stabilito un nesso causale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Il principale effetto del sovradosaggio con cisatracurio è rappresentato da una paralisi muscolare prolungata con le relative conseguenze.

Trattamento

In questi casi è essenziale mantenere la ventilazione polmonare e l'ossigenazione arteriosa fino a quando non si sia ristabilita una respirazione spontanea adeguata. Può essere necessaria una

sedazione completa, poiché cisatracurio non riduce lo stato di coscienza. Il recupero può essere accelerato dalla somministrazione di agenti anticolinesterasici somministrati non appena sono evidenti i segni del recupero spontaneo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: agenti bloccanti neuromuscolari, codice ATC: M03AC11.

Cisatracurio è un rilassante muscoloscheletrico, benzilisochinolinico non depolarizzante a durata d'azione intermedia.

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

Meccanismo di azione

Cisatracurio si lega ai recettori colinergici della giunzione neuromuscolare antagonizzando con meccanismo competitivo l'azione dell'acetilcolina e causando il blocco della trasmissione neuromuscolare. Questa azione è prontamente antagonizzata dagli agenti anticolinesterasici quali neostigmina o l'edrofonio.

La ED₉₅ (la dose necessaria per produrre una riduzione del 95% nella risposta di contrazione muscolare dell'adduttore del pollice alla stimolazione del nervo ulnare) di cisatracurio è stimata essere 0,05 mg/kg di peso corporeo durante anestesia oppioide (tiopentone/fentanil/midazolam). La ED₉₅ di cisatracurio nei bambini durante anestesia con alotano è 0,04 mg/kg.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Cisatracurio, in condizioni di pH e temperatura fisiologici, viene degradato attraverso un processo chimico chiamato "eliminazione di Hofmann" a laudanosina e nel metabolita acrilato quaternario. Il metabolita acrilato monoquaternario viene a sua volta idrolizzato da esterasi plasmatiche non specifiche per formare un altro metabolita, l'alcool monoquaternario. L'eliminazione di cisatracurio è prevalentemente organo indipendente, ma fegato e reni sono i principali siti per la clearance dei suoi metaboliti. Tali metaboliti non possiedono attività bloccante neuromuscolare.

Farmacocinetica nei pazienti adulti

La farmacocinetica non compartimentale di cisatracurio è indipendente dalla dose entro l'intervallo studiato (da 0,1 a 0,2 mg/kg cioè da 2 a 4 volte l'ED₉₅).

Modelli di farmacocinetica di popolazione confermano e allargano questo limite fino a 0,4 mg/kg (8 volte l' ED₉₅). I parametri farmacocinetici dopo dosi di 0,1 e 0,2 mg/kg di cisatracurio somministrato a pazienti chirurgici adulti sani sono riassunti nella tabella seguente:

Parametro	Valori medi (range)
Clearance	4,7-5,7 ml/min/kg
Volume di distribuzione allo steady state	121-161 ml/kg
Emivita di eliminazione	22-29 min

Farmacocinetica in pazienti anziani

Non ci sono differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di cisatracurio tra pazienti anziani e giovani adulti. Anche il profilo del recupero è invariato.

Farmacocinetica in pazienti con insufficienza epatica/renale

Non ci sono differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di cisatracurio tra pazienti con insufficienza grave epatica o renale e giovani adulti sani.

Anche il profilo del recupero è invariato.

Farmacocinetica durante l'infusione

La farmacocinetica di cisatracurio dopo infusione è simile a quella che fa seguito alla somministrazione in bolo singolo. Il profilo del recupero dopo l'infusione di Cisatracurio è indipendente dalla durata dell'infusione ed è simile a quello che segue la somministrazione in bolo singolo.

Farmacocinetica in pazienti ricoverati in Unità di Terapia Intensiva

La farmacocinetica di cisatracurio in pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva e riceventi infusioni prolungate è simile a quella che fa seguito alla somministrazione in bolo singolo o attraverso infusione in pazienti chirurgici adulti sani.

Il profilo del recupero dopo infusione di cisatracurio in pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva è indipendente dalla durata dell'infusione.

Le concentrazioni dei metaboliti sono più elevate in pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva con funzionalità renale e/o epatica alterata (vedere paragrafo 4.4). Questi metaboliti non contribuiscono al determinarsi del blocco neuromuscolare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Non si sono potuti condurre studi significativi di tossicità acuta con cisatracurio.

Per i sintomi relativi alla tossicità, vedere paragrafo 4.9 "Sovradosaggio".

Tossicità subacuta

Studi effettuati a seguito di somministrazione ripetuta per tre settimane nel cane e nella scimmia non hanno mostrato segni di tossicità specifica del composto.

Mutagenicità

Cisatracurio non è risultato mutageno in un test *in vitro* di mutagenesi microbica *in vitro* a concentrazioni fino a 5000 mcg/per piastra.

In uno studio di citogenesi *in vivo* nel ratto, non sono state riscontrate significative anomalie cromosomiche fino a dosi di 4 mg/kg per via sottocutanea.

Cisatracurio è risultato mutageno in un test *in vitro* su cellule di linfoma di topo, a concentrazioni di 40 mcg/ml e superiori.

Una singola risposta mutagena positiva per un farmaco utilizzato non frequentemente e/o per brevi periodi è di dubbia rilevanza clinica.

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità.

Tossicità riproduttiva

Non sono stati condotti studi sulla fertilità. Gli studi sulla riproduzione condotti sui ratti non hanno evidenziato effetti avversi di cisatracurio sullo sviluppo fetale.

Tollerabilità locale

Il risultato di uno studio relativo alla somministrazione per via intra-arteriosa nel coniglio ha mostrato che cisatracurio è ben tollerato e non sono stati riscontrati cambiamenti correlati al farmaco.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido benzensolfonico; acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

È stato dimostrato che la degradazione di cisatracurio besilato si verifica più rapidamente nella soluzione Ringer lattato e nella soluzione Ringer lattato e destrosio al 5% che nelle altre soluzioni per infusione elencate al paragrafo 6.6.

Pertanto le soluzioni Ringer lattato e la soluzione Ringer lattato e destrosio al 5% non devono essere utilizzate per la diluizione di cisatracurio prima dell'infusione.

Poiché cisatracurio è stabile solo in soluzioni acide, non deve essere mescolato nella stessa siringa o somministrato simultaneamente attraverso lo stesso ago con soluzioni alcaline come il tiopentone sodico. Non è compatibile con ketorolac trometamina o emulsione iniettabile di propofol.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto quelli riportati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Validità prima della ricostituzione: 24 mesi.

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

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non usato immediatamente i tempi di conservazione del prodotto "in uso" e le condizioni di conservazione prima del suo uso esso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a temperatura da 2°C a 8°C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in condizioni asettiche validate e controllate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flaconcini di vetro trasparente di tipo I, sigillati con un tappo di gomma e con anello di alluminio a strappo.

Flaconcini da 30 ml (vetro): confezione da 1 flaconcino

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo prodotto è da utilizzarsi una sola volta. Utilizzare solo soluzioni limpide, incolori o di colorazione giallo chiaro o giallo-verdastro. Il prodotto deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso, e nel caso in cui l'aspetto visivo sia modificato o il contenitore risulti danneggiato, il prodotto deve essere eliminato.

Quando diluito a concentrazioni comprese tra 0,1 e 2 mg/ml, cisatracurio ha mostrato di essere stabile dal punto di vista chimico e fisico per 24 ore a 5 - 25° C nei seguenti fluidi infusionali (sia in contenitori di polivinilcloruro che di polipropilene):

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

Comunque dal momento che le confezioni di Cisatracurio Mylan Pharma non contengono conservanti ad azione antibatterica, la diluizione deve essere effettuata subito prima dell'uso, diversamente la soluzione diluita dovrà essere conservata come indicato nel paragrafo 6.3.

Cisatracurio ha dimostrato di essere compatibile con i seguenti farmaci, comunemente usati in ambito perioperatorio, quando miscelati in condizioni che simulino la somministrazione in infusione endovenosa attraverso un set di iniezione ad "Y": alfentanil cloridrato, droperidolo, fentanil citrato, midazolam cloridrato e sufentanil citrato. Quando altri farmaci vengono somministrati, attraverso lo stesso ago o cannula oltre utilizzata per cisatracurio, è importante che ciascun farmaco venga lavato via facendo defluire una quantità adeguata di una idonea soluzione infusionale, ad es. sodio cloruro 0,9% p/v per infusione endovenosa.

Come per altri farmaci somministrati per via endovenosa, se come sede di iniezione viene scelta una vena di piccolo calibro, i residui di cisatracurio devono essere eliminati da quest'ultima facendo defluire nella stessa vena una soluzione infusionale idonea (es. sodio cloruro 0,9% p/v, per infusione endovenosa).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan SpA, via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042697072 - "5 mg/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