

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cisatracurio Mylan Generics 2 mg/mL soluzione iniettabile/per infusione  
Cisatracurio Mylan Generics 5 mg/mL soluzione iniettabile/per infusione  
Cisatracurio Mylan Generics 10 mg/mL soluzione iniettabile/per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2 mg/mL

1 mL di soluzione iniettabile/per infusione contiene 2 mg di cisatracurio pari a cisatracurio besilato 2,68 mg.

Un flaconcino da 5 mL di soluzione contiene 10 mg di cisatracurio come cisatracurio besilato.

5 mg/mL

1 mL di soluzione iniettabile/per infusione contiene 5 mg di cisatracurio pari a cisatracurio besilato 6,70 mg.

Un flaconcino da 30 mL di soluzione contiene 150 mg di cisatracurio come cisatracurio besilato.

10 mg/mL

1 mL di soluzione iniettabile/per infusione contiene 10 mg di cisatracurio pari a cisatracurio besilato 13,40 mg.

Un flaconcino da 20 mL di soluzione contiene 200 mg di cisatracurio come cisatracurio besilato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/per infusione

Soluzione da incolore a colore giallo pallido o verdognolo, praticamente priva di particelle visibili.

pH: 3,0-3,8

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

Cisatracurio Mylan Generics è un bloccante neuromuscolare non depolarizzante a durata d'azione intermedia per uso endovenoso

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Cisatracurio Mylan Generics è indicato per l'uso durante procedure chirurgiche e altre procedure e nella terapia intensiva in adulti e bambini di età pari o superiore ad 1 mese. Cisatracurio Mylan Generics può essere usato in aggiunta all'anestesia generale o alla sedazione nell'unità di terapia intensiva (UTI) per rilassare i muscoli scheletrici e per facilitare l'intubazione tracheale e la ventilazione meccanica.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Cisatracurio Mylan Generics deve essere somministrato unicamente da anestesisti o altri medici familiari con l'uso e l'azione di agenti bloccanti neuromuscolari o sotto la loro supervisione. Devono essere disponibili strutture per l'intubazione tracheale e per il mantenimento della ventilazione polmonare e di un'adeguata ossigenazione arteriosa.

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

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

### ***Raccomandazione per il monitoraggio***

Come per gli altri bloccanti neuromuscolari, si raccomanda il monitoraggio della funzione neuromuscolare durante l'uso di Cisatracurio Mylan Generics, al fine di personalizzare la dose necessaria.

### ***Uso mediante iniezione endovenosa in bolo***

#### **Dosaggio negli adulti**

**Intubazione tracheale.** La dose raccomandata di Cisatracurio Mylan Generics per l'intubazione negli adulti è di 0,15 mg/kg (peso corporeo). Questa dose ha prodotto condizioni da buone a eccellenti per l'intubazione tracheale 120 secondi dopo la somministrazione di Cisatracurio Mylan Generics, dopo induzione dell'anestesia con propofol.

Dosi superiori ridurranno il tempo di insorgenza del blocco neuromuscolare.

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

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

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

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

**Mantenimento.** Il blocco neuromuscolare può essere esteso con dosi di mantenimento di Cisatracurio Mylan Generics. Una dose di 0,03 mg/kg (peso corporeo) fornisce approssimativamente 20 minuti aggiuntivi di blocco neuromuscolare clinicamente efficaci durante anestesia con oppioidi o propofol.

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

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

**Reversibilità.** Il blocco neuromuscolare successivo a somministrazione di Cisatracurio Mylan Generics è facilmente reversibile con dosi standard di agenti anticolinesterasici. I tempi medi di recupero dal 25 al 75% e di recupero clinico completo (rapporto T<sub>4</sub>: T<sub>1</sub> ≥ 0,7) sono di circa 4 e 9 minuti rispettivamente, dopo somministrazione dell'agente antagonista con una media di recupero del 10% di T<sub>1</sub>.

### Dosaggio nei pazienti pediatrici

**Intubazione tracheale (pazienti pediatrici di età compresa tra un mese e 12 anni):** Come negli adulti, la dose di Cisatracurio Mylan

Generics raccomandata per l'intubazione è di 0,15 mg/kg (peso corporeo) somministrata rapidamente nel corso di 5-10 secondi. Questa dose produce condizioni da buone a eccellenti per l'intubazione tracheale 120 secondi dopo l'iniezione di Cisatracurio Mylan Generics. I dati farmacodinamici per questa dose sono presentati nelle tabelle seguenti.

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

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

#### **Pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 11 mesi**

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

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

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

Quando il cisatracurio non è necessario per l'intubazione: può essere usata una dose inferiore a 0,15 mg/kg. Dati farmacodinamici per dosi di 0,08 e 0,1 mg/kg per pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 12 anni sono presentati nella tabella seguente:

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

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

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

**Mantenimento (pazienti pediatrici di età compresa tra 2-12 anni).** Il blocco neuromuscolare può essere esteso con dosi di mantenimento di Cisatracurio Mylan Generics. In pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 12 anni, una dose di 0,02 mg/kg (peso corporeo) fornisce approssimativamente 9 minuti aggiuntivi di blocco neuromuscolare di efficacia clinica durante anestesia con alotano. Dosi di mantenimento consecutive non determinano un prolungamento progressivo dell'effetto.

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

**Recupero spontaneo.** Una volta che il recupero dal blocco neuromuscolare è in corso, la velocità è indipendente dalla dose di Cisatracurio Mylan Generics somministrata. Durante anestesia con oppioidi o alotano, i tempi medi di recupero dal 25 al 75% e dal 5 al 95% sono di circa 11 e 28 minuti, rispettivamente.

**Reversibilità.** Il blocco neuromuscolare successivo a somministrazione di Cisatracurio Mylan Generics è facilmente reversibile con dosi standard di agenti anticolinesterasici. I tempi medi di recupero dal 25 al 75% e di recupero clinico completo (rapporto  $T_4: T_1 \geq 0,7$ ) sono di circa 2 e 5

minuti rispettivamente, dopo somministrazione dell'agente antagonista con una media di recupero del 13% di T<sub>1</sub>.

### **Uso mediante infusione endovenosa**

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

Il mantenimento del blocco neuromuscolare può essere ottenuto mediante infusione di Cisatracurio Mylan Generics. Una velocità iniziale di infusione di 3 microgrammi/kg (peso corporeo)/min (0,18 mg/kg/ora) è raccomandata per ripristinare una soppressione di T<sub>1</sub> dall'89 al 99% dopo segni di recupero spontaneo. Dopo un periodo iniziale di stabilizzazione del blocco neuromuscolare, una velocità da 1 a 2 microgrammi/kg (peso corporeo)/min (da 0,06 a 0,12 mg/kg/ora) dovrebbe essere idonea a mantenere il blocco in questo intervallo nella maggior parte dei pazienti.

Una riduzione della velocità di infusione fino al 40% può essere necessaria quando Cisatracurio Mylan Generics viene somministrato durante anestesia con isoflurano o enflurano (vedere paragrafo 4.5).

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

### **Velocità di somministrazione per infusione di Cisatracurio Strides Arcolab International iniettabile 2 mg/mL**

<b>Paziente (peso corporeo) (kg)</b>	<b>Dose (microgrammi/kg/min)</b>				<b>Velocità di infusione</b>
	<b>1,0</b>	<b>1,5</b>	<b>2,0</b>	<b>3,0</b>	
20	0,6	0,9	1,2	1,8	mL/ora
70	2,1	3,2	4,2	6,3	mL/ora
100	3,0	4,5	6,0	9,0	mL/ora

L'infusione continua a velocità costante di Cisatracurio Mylan Generics non è associata a un aumento progressivo o a una riduzione progressiva dell'effetto bloccante neuromuscolare.

Dopo l'interruzione dell'infusione di Cisatracurio Mylan Generics, il recupero spontaneo dal blocco neuromuscolare procede a una velocità

paragonabile a quella osservata a seguito di somministrazione di un singolo bolo.

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

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

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

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

### ***Dosaggio nei pazienti con compromissione della funzione renale***

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

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

### ***Dosaggio nei pazienti con compromissione della funzione epatica***

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

### ***Dosaggio nei pazienti con malattie cardiovascolari***

Quando viene somministrato mediante iniezione rapida in bolo (nel corso di 5-10 secondi) a pazienti adulti con malattia cardiovascolare grave (classe I-III New York Heart Association) che vengono sottoposti a un intervento chirurgico di innesto di bypass coronarico (CABG), cisatracurio non è stato associato a effetti cardiovascolari clinicamente significativi alle dosi studiate (fino a 0,4 mg/kg (8x ED<sub>95</sub>) inclusa). Tuttavia, sono disponibili dati limitati per dosi superiori a 0,3 mg/kg in questa popolazione di pazienti.

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

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

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

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

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

### **Velocità di infusione di Cisatracurio Mylan Generics 5 mg/mL**

<b>Paziente (peso corporeo) (kg)</b>	<b>Dose (microgrammi/kg/min)</b>				<b>Velocità di infusione</b>
	<b>1,0</b>	<b>1,5</b>	<b>2,0</b>	<b>3,0</b>	
70	0,8	1,2	1,7	2,5	mL/ora
100	1,2	1,8	2,4	3,6	mL/ora

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

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

Cisatracurio paralizza i muscoli respiratori nonché altri muscoli scheletrici ma non ha nessun effetto noto sul livello di coscienza o sulla soglia del dolore. Cisatracurio Mylan Generics deve essere somministrato unicamente da anestesisti o altri medici familiari con l'uso e l'azione di agenti bloccanti neuromuscolari o sotto la loro supervisione. Devono essere disponibili strutture per l'intubazione tracheale e per il mantenimento della ventilazione polmonare e di un'adeguata ossigenazione arteriosa.



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

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

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

Gravi anomalie acido-base e/o degli elettroliti del siero possono aumentare o ridurre la sensibilità dei pazienti ai bloccanti neuromuscolari. Non è disponibile alcuna informazione sull'uso di cisatracurio in neonati di età inferiore a un mese poiché esso non è stato studiato in questa popolazione di pazienti. Cisatracurio non è stato studiato in pazienti con un'anamnesi di ipertermia maligna. Studi su suini con predisposizione a ipertermia maligna hanno indicato che cisatracurio non scatena questa sindrome.

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

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

Cisatracurio Mylan Generics è ipotonico e non deve essere applicato nella linea di infusione di una trasfusione di sangue.

### **Pazienti in unità di terapia intensiva (UTI):**

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

a concentrazioni di laudanosina nel plasma simili a quelle osservate in alcuni pazienti in UTI dopo infusione prolungata di atracurio.

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

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

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

Effetto aumentato:

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

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

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

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

Raramente, alcuni medicinali possono aggravare o rendere manifesta una miastenia grave latente o di fatto indurre una sindrome miastenica; è possibile che si presenti sensibilità aumentata ad agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti. Tali medicinali includono vari antibiotici,  $\beta$ -bloccanti (propranololo, oxprenololo), medicinali antiaritmici (procainamide, chinidina), medicinali antireumatici

(clorochina, D-penicillamina), trimetafano, clorpromazina, steroidi, fenitoina e litio.

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di Cisatracurio Mylan Generics nelle pazienti in gravidanza. Studi condotti su animali non sono sufficienti per quanto riguarda gli effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto e sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Cisatracurio Mylan Generics non deve essere usato durante la gravidanza.

##### Allattamento

Non è noto se il cisatracurio o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno umano. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. A causa della breve emivita, non ci si attende un effetto sul lattante se la madre riprende l'allattamento dopo la scomparsa degli effetti della sostanza. Per precauzione, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento e per almeno 12 ore dopo la somministrazione di Cisatracurio Mylan Generics.

##### Fertilità

Non sono stati effettuati studi sulla fertilità.

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Sono stati utilizzati dati provenienti da risultati di sintesi di studi clinici interni allo scopo di determinare la frequenza da molto comune a non comune degli eventi avversi.

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

molto comune  $\geq 1/10$ , comune  $\geq 1/100$  e  $<1/10$ , non comune  $\geq 1/1000$  e  $<1/100$ , raro  $\geq 1/10.000$  e  $<1/1000$ , molto raro  $< 1/10.000$ .

### Dati dagli studi clinici

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie cardiache	Comune	Bradycardia
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione
	Non comune	Arrossamenti cutanei
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Broncospasmo
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzione cutanea

### Dati successivi all'immissione sul mercato

Disturbi del sistema immunitario	Molto rara	Reazione anafilattica
----------------------------------	------------	-----------------------

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto rara	Miopia, debolezza muscolare
---	------------	-----------------------------

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

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## 4.9 Sovradosaggio

## **Sintomi e segni**

Ci si aspetta che una paralisi prolungata dei muscoli e le relative conseguenze siano i segni principali del sovradosaggio di Cisatracurio Mylan Generics.

## **Trattamento**

È essenziale mantenere la ventilazione polmonare e l'ossigenazione arteriosa fino al ristabilirsi di una respirazione spontanea adeguata. Sarà necessaria una sedazione completa dato che lo stato di coscienza non viene influenzato da Cisatracurio Mylan Generics. Il recupero può essere accelerato dalla somministrazione di agenti anticolinesterasici quando compaiono i segni di recupero spontaneo.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Miorilassanti, agenti ad azione periferica; altri composti ammoniacali quaternari  
Codice ATC: M03A C11

Il cisatracurio è un agente bloccante neuromuscolare.

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

Studi clinici sull'uomo indicano che il cisatracurio non è associato a rilascio di istamina dose dipendente anche fino a dosi pari a 8 x ED<sub>95</sub>.

### **Meccanismo d'azione**

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

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

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Questi metaboliti non possiedono attività di bloccanti neuromuscolari.

### Farmacocinetica nei pazienti adulti

La farmacocinetica non compartimentale di cisatracurio è indipendente dalla dose nell'intervallo studiato (da 0,1 a 0,2 mg/kg, ovvero da 2 a 4 x ED<sub>95</sub>).

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

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

### Farmacocinetica nei pazienti anziani

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

### Farmacocinetica nei pazienti con insufficienza renale/epatica

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

### Farmacocinetica durante le infusioni

La farmacocinetica di cisatracurio dopo infusione di Cisatracurio Mylan Generics è simile alla farmacocinetica dopo singola iniezione in bolo. Il profilo del recupero dopo infusione di Cisatracurio Mylan Generics è indipendente dalla durata dell'infusione ed è simile al profilo dopo singola iniezione in bolo.

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

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

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

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### **Tossicità acuta**

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

Per i sintomi della tossicità vedere paragrafo 4.9 Sovradosaggio.

### **Tossicità subacuta**

Studi con somministrazione ripetuta per tre settimane in cani e scimmie non hanno mostrato segni di tossicità specifica del composto.

### **Mutagenicità**

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

In un test di citogenesi in vivo nel ratto, non sono state riscontrate significative anomalie cromosomiche a dosi per via s.c. fino a 4 mg/kg.

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

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

### **Cancerogenicità**

Non sono stati condotti studi sulla cancerogenicità.

## **Tossicità riproduttiva**

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

## **Tollerabilità locale**

Il risultato di uno studio sulla somministrazione per via endoarteriosa nel coniglio ha mostrato che l'iniezione di cisatracurio è ben tollerata e non sono stati riscontrati cambiamenti correlati al farmaco.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Soluzione di acido benzensolfonico (per la regolazione del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

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

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

Pertanto si raccomanda di non usare Ringer lattato iniettabile e la soluzione iniettabile Ringer lattato e destrosio 5% come diluenti nella preparazione di soluzioni per infusione di Cisatracurio Mylan Generics.

Poiché Cisatracurio Mylan Generics 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.

### **6.3 Periodo di validità**

Periodo di validità prima della diluizione: 2 anni.



Dopo la diluizione nei solventi raccomandati (vedere paragrafo 6.6): è stata dimostrata stabilità chimica e fisica in uso per 24 ore tra 5°C e 25°C.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e di norma non superano le 24 ore a temperatura compresa tra 2 e 8° C, a meno che la ricostituzione non abbia avuto luogo in condizioni di asepsi controllate e validate.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

Conservare nell'imballaggio originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Cisatracurio Mylan Generics 2 mg/mL soluzione iniettabile/per infusione  
5 x 5 mL

Flaconcino da 5 mL in vetro flint ottenuto da stampo di tipo I Ph. Eur con tappo in gomma bromobutilica da 20 mm grigio scuro e ghiera di alluminio di 20 mm da strappare di colore arancione con stampato "agente paralizzante" sui tappi e sui sigilli.

Cisatracurio Mylan Generics 5 mg/mL soluzione iniettabile/per infusione  
1 x 30 mL

Flaconcino da 30 mL in vetro flint ottenuto da stampo di tipo I Ph. Eur con tappo in gomma bromobutilica da 20 mm grigio scuro e ghiera di alluminio di 20 mm da strappare di colore rosso sangue con stampato "agente paralizzante" sui tappi e sui sigilli.

Cisatracurio Mylan Generics 10 mg/mL soluzione iniettabile/per  
infusione

1 x 20 mL

Flaconcino da 20 mL in vetro flint ottenuto da stampo di tipo I Ph. Eur con tappo in gomma bromobutilica da 20 mm grigio scuro e ghiera di alluminio di 20mm da strappare di colore viola con stampato "agente paralizzante" sui tappi e sui sigilli.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale è solo per uso singolo. Utilizzare solo soluzioni limpide, incolore o di colorazione leggermente gialla o giallo-verdastra. 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.

Cisatracurio Mylan Generics diluito è stabile dal punto di vista chimico e fisico per almeno 24 ore a 5° C e 25° C a concentrazioni comprese tra 0,1 e 2 mg/mL nelle seguenti soluzioni per infusione, sia in contenitori di polivinilcloruro sia di polipropilene.

- Soluzione endovenosa di sodio cloruro (0,9% p/V) per infusione.
- Soluzione endovenosa di glucosio (5% p/V) per infusione.
- Soluzione endovenosa di sodio cloruro (0,18% p/V) e glucosio (4% p/V) per infusione.
- Soluzione endovenosa di sodio cloruro (0,45% p/V) e glucosio (2,5% p/V) per infusione.

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

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

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

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

Mylan SpA, via vittor Pisani 20, 20124 Milano, Italia

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

043093018 2mg/ml soluzione iniettabile o per infusione  
043093020 5mg/ml soluzione iniettabile o per infusione  
043093032 10mg/ml soluzione iniettabile o per infusione

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

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco