

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cisatracurio Hikma 2 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di cisatracurio besilato contiene 2.68 mg corrispondenti a 2 mg di cisatracurio besilato base

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

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/per infusione.

Soluzione da incolore a giallo pallido o giallo verdognolo. Praticamente libera da particelle visibili.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

Cisatracurio Hikma è un bloccante neuromuscolare di durata intermedia, non depolarizzante per la somministrazione endovenosa.

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Cisatracurio Hikma è indicato per l'uso durante le operazioni chirurgiche ed altre procedure negli adulti e nei bambini a partire da 1 mese di età. Cisatracurio è anche indicato per l'uso negli adulti che richiedono trattamento intensivo. Cisatracurio Hikma può essere usato in aggiunta all'anestesia generale o alla sedazione nelle Unità di Terapia Intensiva (ICU) per rilassare i muscoli scheletrici, e per facilitare l'intubazione tracheale e la ventilazione meccanica.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Cisatracurio Hikma deve essere somministrato solo da o sotto la supervision di anestesisti o altri medici che hanno familiarità con l'uso e l'azione degli agenti bloccanti neuromuscolari. Devono essere disponibili apparecchi per l'intubazione tracheale ed il mantenimento della ventilazione polmonare ed un'adeguata ossigenazione arteriosa.

Si noti che Cisatracurio Hikma non deve essere miscelato nella stessa siringa o somministrato contemporaneamente attraverso lo stesso ago con un'emulsione iniettabile di propofol o con soluzioni alcaline come sodio tiopentone (vedi paragrafo 6.2).

Cisatracurio Hikma non contiene conservanti antimicrobici e è destinato all'uso nel singolo paziente.

#### Monitoraggio

Come con gli altri agenti bloccanti neuromuscolari, si raccomanda il monitoraggio della funzione neuromuscolare durante l'uso di Cisatracurio Hikma in modo da individuare il dosaggio appropriato per ogni paziente.

## Sommistrazione per iniezione endovenosa in bolo

### Dosaggio negli adulti

#### Intubazione tracheale.

Il dosaggio raccomandato di Cisatracurio Hikma nell'intubazione per gli adulti è di 0,15mg/kg (di peso corporeo). Questo dosaggio determina condizioni da buone ad eccellenti per l'intubazione tracheale 120 secondi dopo la somministrazione di Cisatracurio Hikma a seguito dell'induzione dell'anestesia con propofol.

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

La seguente tabella riassume i dati medi di farmacodinamica quando Cisatracurio Hikma è stato somministrato a dosi da 0,1 a 0,4 mg/kg (di peso corporeo) a pazienti adulti sani durante anestesia a base di oppiacei (tiopentone/fentanile/midazolam) o propofol.

Dosaggio di Cisatracurio Hikma in mg/kg (peso corporeo)	Anestetico di background	Tempo per la soppressione T1* 90% (min)	Tempo per la soppressione T1* massima (min)	Tempo per il recupero spontaneo al 25% del T1* (min)
0.1	Oppiacei	3.4	4.8	45
0.15	Propofol	2.6	3.5	55
0.2	Oppiacei	2.4	2.9	65
0.4	Oppiacei	1.5	1.9	91

\* T1 risposta come singola contrazione o primo componente della serie di quattro del muscolo adduttore del pollice dopo stimolazione elettrica sopramassimale del nervo ulnare.

L'anestesia con enflurano o isoflurano può estendere la durata dell'efficacia clinica effettiva di un dosaggio iniziale di Cisatracurio Hikma del 15%.

**Mantenimento.** Il blocco neuromuscolare può essere esteso con dosi di mantenimento di Cisatracurio Hikma. Un dosaggio di 0.03 mg/kg (di peso corporeo) fornisce approssimativamente 20 minuti aggiuntivi di blocco neuromuscolare clinicamente efficace durante l'anestesia con oppiacei o propofol.

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

**Recupero spontaneo.** Una volta avviato il recupero spontaneo dal blocco neuromuscolare, la velocità è indipendente dalla dose di Cisatracurio Hikma somministrata. Durante l'anestesia con oppiacei o propofol, i tempi medi di recupero dal 25 and 75% e dal 5 al 95% sono approssimativamente di 13 e 30 minuti, rispettivamente.

**Reversione.** Il blocco neuromuscolare a seguito della somministrazione di Cisatracurio Hikma è prontamente reversibile con dosaggi standard di agenti anticolinesterasici. I tempi medi di recupero dal 25 al 75% e di pieno recupero clinico (rapport  $T_4:T_1 \geq 0.7$ ) sono approssimativamente di 4 e 9 minuti rispettivamente, dopo la somministrazione di agenti antagonisti ad una media del 10% di recupero T1.

### Dosaggio in pazienti pediatrici

**Intubazione tracheale (pazienti pediatrici da 1 mese a 12 anni di età):** come negli adulti, il dosaggio raccomandato di Cisatracurio Hikma per l'intubazione è di 0,15 mg/kg (di peso corporeo) somministrato rapidamente nell'arco di 5-10 secondi. Questo dosaggio produce condizioni da buone a eccellenti per l'intubazione tracheale 120 secondi dopo l'iniezione di

Cisatracurio Hikma. I dati farmacodinamici per questo dosaggio sono presentati nelle seguenti tabelle.

Cisatracurio Hikma non è stato studiato per l'intubazione in pazienti pediatriche ASA Classe III-IV. Ci sono dati limitati sull'uso di Cisatracurio Hikma nei pazienti pediatriche sotto i 2 anni di età sottoposti ad interventi chirurgici prolungati o maggiori.

In pazienti pediatriche da 1 mese a 12 anni di età, Cisatracurio Hikma ha una durata clinica efficace inferiore ed un profilo di recupero spontaneo più veloce di quelli osservati negli adulti nelle stesse condizioni anestetiche. Piccole differenze nel profilo farmacodinamico sono state osservate nell'età tra 1 ed 11 mesi e da 1 a 12 anni e sono elencate nelle tabelle seguenti:

**Pazienti pediatriche da 1 a 11 mesi di età:**

Dosaggio di Cisatracurio Hikma in mg/kg (di peso corporeo)	Anestetico di background	Tempo per la soppressione al 90% (min)	Tempo per la soppressione massima (min)	Tempo per il recupero spontaneo T1 al 25% (min)
0.15	Alotano	1.4	2.0	52
0.15	Oppiacei	1.4	1.9	47

**Pazienti pediatriche da 1 a 12 anni di età:**

Dosaggio di Cisatracurio Hikma in mg/kg (di peso corporeo)	Anestetico Di background	Tempo per la soppressione al 90% (min)	Tempo per la soppressione massima (min)	Tempo per il recupero spontaneo T1 al 25% (min)
0.15	Alotano	2.3	3.0	43
0.15	Oppiacei	2.6	3.6	38

**Quando Cisatracurio Hikma non è richiesto per l'intubazione:** può essere utilizzata una dose inferiore a 0,15mg/kg. I dati farmacodinamici per dosaggi di 0,08 e 0,1 mg/kg per pazienti pediatriche dai 2 ai 12 anni di età sono elencati nella tabella seguente:

Dosaggio di Cisatracurio Hikma in mg/kg (peso corporeo)	Background anestetico	Tempo per la soppressione al 90% (min)	Tempo per la soppressione massima (min)	Tempo per il recupero spontaneo T1 al 25% (min)
0.08	Alotano	1.7	2.5	31
0.1	Oppiacei	1.7	2.8	28

La somministrazione di Cisatracurio Hikma dopo sussammentonio non è stata studiata nei pazienti pediatriche (vedere paragrafo 4.5).

L'alotano potrebbe estendere la durata clinicamente efficace di una dose di Cisatracurio Hikma fino al 20%. Non è disponibile alcuna informazione sull'uso di Cisatracurio Hikma nei bambini durante l'anestesia con altri agenti anestetici fluorocarbonici alogenati, ma ci si può attendere che questi agenti prolunghino la durata di efficacia clinica di una dose di Cisatracurio Hikma.

**Mantenimento (pazienti pediatriche da 2 a 12 anni).** Il blocco neuromuscolare può essere prolungato con dosi di mantenimento di Cisatracurio Hikma. In pazienti pediatriche dai 2 ai 12 anni di età, una dose di 0,02 mg/kg (peso corporeo) fornisce approssimativamente 9 minuti di blocco neuromuscolare aggiuntivo clinicamente efficace durante l'anestesia con alotano.

Dosi consecutive di mantenimento non hanno come risultato un progressivo prolungamento dell'effetto.

Ci sono dati insufficienti per raccomandare specificamente dosaggi di mantenimento in pazienti pediatrici al di sotto di 2 anni di età. Comunque dati molto limitati da studi clinici in pazienti pediatrici al di sotto di 2 anni di età suggeriscono che una dose di mantenimento di 0,03 mg/kg possa prolungare l'efficacia clinica del blocco neuromuscolare per un periodo fino a 25 minuti durante l'anestesia con oppiacei.

**Recupero spontaneo.** Una volta che il recupero dal blocco neuromuscolare è iniziato, la velocità è indipendente dalla dose di Cisatracurio Hikma somministrata. Durante l'anestesia con oppiacei o alotano, i tempi medi di recupero 25 al 75% e dal 5 al 95% sono approssimativamente di 11 e 28 minuti, rispettivamente.

**Reversione.** Il blocco neuromuscolare a seguito della somministrazione di Cisatracurio Hikma è prontamente reversibile con dosi standard di agenti anticolinesterasi. I tempi medi di recupero dal 25 al 75% e del completo recupero clinico (rapporto  $T_4:T_1 \geq 0.7$ ) sono approssimativamente di 2 e 5 minuti rispettivamente, a seguito della somministrazione di agenti antagonisti ad una media del 13% del recupero  $T_1$ .

#### Uso per infusione endovenosa

#### Dosaggi negli adulti e nei bambini dai 2 ai 12 anni di età

Il mantenimento del blocco neuromuscolare può essere raggiunto tramite infusione di Cisatracurio Hikma. Un'iniziale velocità di infusione di 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (peso corporeo)/min (0.18 mg/kg/hr) è raccomandata per ripristinare dall'89 al 99% la soppressione  $T_1$  dopo segno di recupero spontaneo. Dopo un periodo iniziale di stabilizzazione del blocco neuromuscolare, una velocità da 1 a 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (peso corporeo)/min (da 0.06 a 0.12 mg/kg/hr) deve essere adeguata per mantenere il blocco in questo intervallo nella maggior parte dei pazienti.

La riduzione della velocità di infusione fino al 40% può essere richiesta quando Cisatracurio Hikma è somministrato durante l'anestesia con isoflurano o enflurano. (vedere paragrafo 4.5).

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

#### Velocità di infusione di Cisatracurio Hikma iniettabile 2mg/ml

Paziente (peso corporeo) (Kg)	Dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )				Velocità di infusione
	1.0	1.5	2.0	3.0	
20	0.6	0.9	1.2	1.8	mL/hr
70	2.1	3.2	4.2	6.3	mL/hr
100	3.0	4.5	6.0	9.0	mL/hr

L'infusione continua a velocità costanti di Cisatracurio Hikma non è associata ad un progressivo aumento o diminuzione dell'effetto di blocco neuromuscolare.

Dopo l'interruzione dell'infusione di cisatracurio Hikma, il recupero spontaneo dal blocco neuromuscolare procede ad una velocità paragonabile a quella dopo la somministrazione di un singolo bolo.

### **Dosaggio nei neonati (meno di 1 mese)**

L'uso di Cisatracurio Hikma nei neonati non è raccomandato perchè non è stato studiato in questa popolazione di pazienti.

### **Dosaggio nei pazienti anziani**

Nessuna modifica del dosaggio è necessaria nei pazienti anziani. In questi pazienti Cisatracurio Hikma ha un profilo farmacodinamico simile a quello osservato nei pazienti giovani adulti, ma, come con altri agenti bloccanti neuromuscolari, si può avere un esordio leggermente più lento.

### **Dosaggio in pazienti con danno renale**

Nessuna modifica del dosaggio è necessaria nei pazienti con insufficienza renale.

In questi pazienti Cisatracurio Hikma ha un profilo farmacodinamico simile a quello osservato nei pazienti con funzione renale normale ma può presentare un'induzione leggermente più lenta.

### **Dosaggio in pazienti con compromissione epatica**

Nessuna alterazione di dosaggio è necessaria nei pazienti con malattia epatica allo stadio terminale .

In questi pazienti Cisatracurio Hikma ha un profilo farmacodinamico simile a quello osservato nei pazienti con funzionalità epatica normale ma può presentare un'induzione leggermente più veloce.

### **Dosaggio nei pazienti con malattia cardiovascolare**

Quando somministrato in bolo rapido (in un arco di tempo da 5 a 10 secondi) a pazienti adulti con gravi malattie cardiovascolari (New York Heart Association classe I-III) sottoposti a bypass coronarico (CABG), Cisatracurio Hikma non è stato associato a effetti cardiovascolari clinicamente significativi a qualsiasi dose studiata (fino a 0,4 mg / kg (8x ED95). Tuttavia, vi sono dati limitati per dosi superiori a 0,3 mg / kg in questa popolazione di pazienti). Cisatracurio Hikma non è stato studiato in bambini sottoposti ad intervento chirurgico cardiaco.

### **Dosaggio in pazienti in Unità di Terapia Intensiva (ICU)**

Cisatracurio Hikma può essere somministrato in bolo e / o infusione a pazienti adulti in terapia intensiva.

Una velocità di infusione iniziale di Cisatracurio Hikma di 3 mg / kg (di peso corporeo) / min (0,18 mg / kg / h) è raccomandata per pazienti adulti ICU. Ci può essere un'ampia variabilità individuale nei requisiti di dosaggio e questi possono aumentare o diminuire con il tempo. Negli studi clinici il tasso medio di infusione è stato di 3 mg / kg / min [tra 0,5 e 10.2 mg / kg (di peso corporeo) / min (da 0,03 a 0,6 mg / kg / hr)]

Il tempo medio per il pieno recupero spontaneo a seguito di infusione di lunga durata (fino a 6 giorni) di Cisatracurio Hikma nei pazienti in terapia intensiva è stato di circa 50 minuti.

## **4.3 Controindicazioni**

Cisatracurio Hikma è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità al cisatracurio, atracurio o acido benzensolfonico.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso**

### **Argomenti prodotto specifici**

Cisatracurio paralizza i muscoli respiratori così come gli altri muscoli scheletrici ma non ha alcun effetto noto sullo stato di coscienza o soglia del dolore. Cisatracurio Hikma deve essere somministrato solo da o sotto la supervisione di anestesisti o altri medici che hanno familiarità con l'uso e l'azione degli agenti bloccanti neuromuscolari. Strutture per l'intubazione tracheale, e il mantenimento della ventilazione polmonare e adeguata ossigenazione arteriosa devono essere disponibili.

Deve essere posta attenzione nel somministrare Cisatracurio Hikma a pazienti che hanno mostrato ipersensibilità ad altri bloccanti neuromuscolari poiché è stato riportato un elevato tasso di sensibilità crociata (maggiore del 50%) tra agenti di blocco neuromuscolare (vedere paragrafo 4.3).

Il cisatracurio non ha significative proprietà vagolitiche o ganglio-bloccanti. Di conseguenza, Cisatracurio Hikma ha alcun effetto clinicamente significativo sulla frequenza cardiaca e non contrasta la bradicardia prodotta da molti agenti anestetici o dalla stimolazione vagale durante l'intervento chirurgico.

I pazienti con miastenia gravis e altre forme di malattia neuromuscolare hanno dimostrato una sensibilità notevolmente aumentata agli agenti bloccanti non depolarizzanti. Una dose iniziale non superiore di 0,02 mg / kg di Cisatracurio Hikma è raccomandata in questi pazienti.

Gravi anomalie acido-base e / o elettrolitiche sieriche possono aumentare o diminuire la sensibilità dei pazienti agli agenti bloccanti neuromuscolari.

Non c'è informazione sull'uso di Cisatracurio Hikma nei neonati di età inferiore a un mese poiché non è stato studiato in questa popolazione di pazienti.

Cisatracurio non è stato studiato nei pazienti con una storia di ipertermia maligna. Gli studi in maiali suscettibili di ipertermia hanno evidenziato che il cisatracurio non provoca questa sindrome.

Non sono stati condotti studi di cisatracurio nei pazienti sottoposti a chirurgia con ipotermia indotta (da 25 a 28 ° C).

Come con altri agenti bloccanti neuromuscolari la velocità di infusione necessaria per mantenere un adeguato rilassamento chirurgico in queste condizioni ci si aspetta sia significativamente ridotta.

Cisatracurio non è stato studiato nei pazienti con ustioni; tuttavia, come con altri agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti, la possibilità di un aumento del dosaggio e di una durata d'azione abbreviata deve essere presa in considerazione se Cisatracurio Hikma iniettabile è somministrato a questi pazienti.

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

#### **Pazienti in Unità di Terapia Intensiva (ICU):**

Quando somministrato ad animali da laboratorio in dosi elevate, la laudanosina, un metabolita di cisatracurio e atracurio, è stato associata ad ipotensione transitoria e in alcune specie, ad effetti eccitatori cerebrali. Nelle specie animali più sensibili, questi effetti si sono verificati a concentrazioni plasmatiche di laudanosina simili a quelle che sono state osservate in alcuni pazienti ICU dopo infusione prolungata di atracurio.

Coerentemente con i requisiti di riduzione relativi alla velocità di infusione di cisatracurio, le concentrazioni plasmatiche di laudanosina sono circa un terzo di quelle dopo infusione di atracurio.

Ci sono state rare segnalazioni di convulsioni in pazienti in terapia intensiva che hanno ricevuto atracurio e altri agenti. Questi pazienti di solito hanno una o più condizioni mediche predisponenti alle convulsioni (ad es. trauma cranico, encefalopatia ipossica, edema cerebrale, encefalite virale, uremia). Una relazione causale con laudanosina non è stata stabilita.

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

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

**Aumento dell'effetto:**

Da agenti anestetici quali enflurano, isoflurano, alotano (vedere paragrafo 4.2) e ketamina, da altri agenti bloccanti neuromuscolari depolarizzanti o altri farmaci come antibiotici (compresi gli aminoglicosidi, la polimixina, spectinomycin, tetracicline, lincomicina e clindamicina), farmaci anti-aritmici (compresi propranololo, calcio-antagonisti, lidocaina, procainamide e chinidina), diuretici, (inclusi furosemide e forse tiazidi, mannitolo e acetazolamide), magnesio e sali di litio e farmaci bloccanti gangliari (trimetafano, esametonio).

Raramente, alcuni farmaci possono aggravare o smascherare miastenia gravis latente o effettivamente indurre una sindrome miastenica; si può verificare un'umentata sensibilità agli agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti. Tali farmaci comprendono diversi antibiotici, beta-bloccanti (propranololo, oxprenololo), farmaci antiaritmici (procainamide, chinidina), farmaci anti-reumatici (cloroquina, D penicillamina), trimetafano, clorpromazina, steroidi, fenitoina e litio.

La somministrazione di succinilcolina per prolungare gli effetti di agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti può provocare un blocco prolungato e complesso che può essere difficile da invertire con anticolinesterasici.

**Diminuzione dell'Effetto:**

Una diminuzione dell'effetto si osserva dopo una precedente somministrazione cronica di fenitoina o carbamazepina.

Il trattamento con anticolinesterasici, comunemente usati nel trattamento della malattia di Alzheimer, per esempio donepezil, può ridurre la durata e diminuire la grandezza del blocco neuromuscolare con cisatracurio.

**Nessun effetto:**

La precedente somministrazione di sussametonio non ha alcun effetto sulla durata del blocco neuromuscolare dopo dosi in bolo di Cisatracurio Hikma o sui requisiti della velocità di infusione.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

##### **Gravidanza**

Non ci sono dati adeguati provenienti dall'uso di Cisatracurio Hikma nelle donne in gravidanza. Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti sulla gravidanza, sviluppo embrionale / fetale, parto e sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Cisatracurio Hikma non deve essere usato durante la gravidanza.

##### **Allattamento**

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

### **Fertilità**

Non sono stati condotti studi sulla fertilità

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari**

Questa precauzione non è importante nell'uso di Cisatracurio Hikma. Cisatracurio Hikma sarà sempre usato in associazione con un anestetico generale e quindi si applicano le normali precauzioni relative alla conduzione delle attività a seguito di anestesia generale.

### **4.8 Effetti Indesiderati**

I dati provenienti da studi clinici interni, aggregati sono stati usati per determinare la frequenza di reazioni avverse da molto comuni a non comuni.

La seguente convenzione è stata usata per la classificazione della frequenza: molto comune  $\geq 1/10$ , comune da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ , non comune da  $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ , rara da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1000$ , molto rara  $< 1/10.000$ .

### **Dati degli Studi Clinici**

Patologie cardiache

Comune: Bradicardia

Patologie vascolari

Comune: Ipotensione

Non comune: Rossore cutaneo

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Broncospasmo

Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Eruzione

Dati Postmarketing

Disturbi del Sistema immunitario

Molto raro: reazione anafilattica

Reazioni anafilattiche di varia gravità sono state osservate dopo somministrazione di agenti bloccanti neuromuscolari. Molto raramente, reazioni anafilattiche gravi sono state riportate in pazienti in trattamento con Cisatracurio Hikma in combinazione con uno o più agenti anestetici.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto rari: Miopatia, debolezza muscolare

Ci sono state alcune segnalazioni di debolezza muscolare e / o miopatia a seguito all'uso prolungato di miorilassanti in pazienti gravemente malati in terapia intensiva. La maggior parte dei pazienti stavano ricevendo corticosteroidi concomitanti. Questi eventi sono stati riportati raramente in associazione con Cisatracurio Hikma e una relazione causale non è stata stabilita.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### **Sintomi e segnali**

Si prevede che la paralisi muscolare prolungata e le relative conseguenze siano i principali sintomi di sovradosaggio con Cisatracurio Hikma.

##### **Gestione**

E' essenziale mantenere la ventilazione polmonare e l'ossigenazione arteriosa fino a che non viene ripresa una adeguata respirazione spontanea. Una completa sedazione sarà necessaria in quanto la coscienza non è compromessa da Cisatracurio Hikma. Il recupero può essere accelerato dalla somministrazione di agenti anti-colinesterasi non appena sono evidenti i segni del recupero spontaneo.

#### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

##### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

###### **Meccanismo d'azione**

Il cisatracurio è un agente bloccante neuromuscolare, codice ATC: M03A C11.

Il cisatracurio è un rilassante muscolare scheletrico di durata intermedia, benzilisochinolinico non depolarizzante.

###### **Effetti farmacodinamici**

Gli studi clinici nell'uomo hanno indicato che cisatracurio Hikma non è associato con il rilascio dose-dipendente di istamina, anche a dosi fino a 8 x ED<sub>95</sub> inclusi.

Cisatracurio si lega ai recettori colinergici sulla giunzione neuromuscolare per antagonizzare l'azione di acetilcolina, risultante in un blocco competitivo della trasmissione neuromuscolare. Questa azione viene facilmente invertita da agenti anticolinesterasici come la neostigmina o edrofonio.

L'ED<sub>95</sub> (dose necessaria per produrre il 95% di depressione della risposta di contrazione del muscolo adduttore del pollice alla stimolazione del nervo ulnare) del cisatracurio è stimata essere 0,05 mg / kg di peso corporeo durante anestesia oppioide (tiopentone / fentanil / midazolam).

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

##### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

###### **Biotrasformazione/Eliminazione**

Nell'organismo il cisatracurio subisce una degradazione a pH e temperatura fisiologiche mediante eliminazione di Hofmann (un processo chimico) per formare laudanosina e il metabolita acrilato monoquaternario. L'acrilato monoquaternario subisce idrolisi da esterasi plasmatiche non-specifiche per formare il metabolita alcool monoquaternario. L'eliminazione di cisatracurio è largamente organo indipendente ma il fegato ed i reni sono i le principali vie di eliminazione dei suoi metaboliti.

Questi metaboliti non possiedono attività bloccante neuromuscolare.

### **Farmacocinetica in pazienti adulti**

Le farmacocinetiche non compartimentali del cisatracurio sono indipendenti dalla dose nell'intervallo studiato (da 0,1 a 0,2 mg / kg, cioè da 2 a 4 x ED<sub>95</sub>).

I modelli di farmacocinetica di popolazione confermano ed estendono questi risultati 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 Hikma somministrati ai pazienti adulti sani sottoposti ad operazioni chirurgiche sono riassunti nella tabella seguente:

<b>Parametri</b>	<b>Intervallo dei valori medi</b>
Clearance	Da 4.7 a 5.7 mL/min/kg
Volume di distribuzione allo stato stazionario	Da 121 a 161 mL/kg
Emivita di eliminazione	Da 22 a 29 min

### **Farmacocinetiche in pazienti anziani**

Non ci sono differenze clinicamente importanti nelle farmacocinetiche del cisatracurio in pazienti anziani e giovani adulti. Anche il profilo di recupero non cambia.

### **Farmacocinetiche in pazienti con compromissione renale/epatica**

Non ci sono differenze clinicamente importanti nelle farmacocinetiche del cisatracurio in pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale o patologia epatica allo stato terminale e in pazienti adulti sani. Anche i loro profili di recupero non cambiano.

### **Farmacocinetiche durante le infusioni**

Le farmacocinetiche di cisatracurio dopo le infusioni di Cisatracurio Hikma sono simili a quelle dopo l'iniezione in singolo bolo. Il profilo di recupero dopo l'infusione di Cisatracurio Hikma è indipendente dalla durata dell'infusione ed è simile a quella dopo l'iniezione in singolo bolo.

### **Farmacocinetiche nei pazienti in Unità di Terapia Intensiva (ICU)**

Le farmacocinetiche del cisatracurio in pazienti ICU che ricevono infusioni prolungate sono simili a quelle degli adulti sani sottoposti ad interventi chirurgici che ricevono infusioni o iniezioni single in bolo. Il profilo del recupero dopo le infusioni di Cisatracurio Hikma in pazienti ICU è indipendente dalla durata dell'infusione.

Le concentrazioni dei metaboliti sono più alte in pazienti ICU con funzione renale e/o epatica anomala (vedere paragrafo 4.4). Questi metaboliti non contribuiscono al blocco neuromuscolare.

## **5.3 Dati di sicurezza preclinici**

### **Tossicità acuta**

Non si sono potuti condurre studi di tossicità acuta significativi con cisatracurio. Per i segnali di tossicità vedere "Sovradosaggio".

Tossicità subacuta:

Studi con somministrazioni ripetute per tre settimane in cani e scimmie non hanno evidenziato specifici segnali di tossicità.

### **Mutagenicità**

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

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

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

Una singola risposta mutagena positiva per un farmaco usato raramente e / o brevemente è di dubbia rilevanza clinica.

### **Carcinogenicità**

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità.

### **Tossicologia riproduttiva**

Non sono stati condotti studi sulla fertilità. Studi riproduttivi sui ratti non hanno rivelato alcun effetto avverso del cisatracurio sullo sviluppo fetale.

### **Tolleranza Locale**

Il risultato di uno studio intra-arterioso nei conigli ha mostrato che Cisatracurio Hikma iniettabile è ben tollerato e nessuna modifica relativa al farmaco è stata evidenziata.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido benzensolfonico soluzione 32% w/v, acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

E' stato dimostrato che la degradazione del cisatracurio besilato avviene più rapidamente in soluzione di Ringer lattato e in una soluzione di destrosio 5% e Ringer lattato piuttosto che con le soluzioni per infusione elencate al paragrafo 6.6.

Di conseguenza si raccomanda di non utilizzare soluzione di Ringer lattato e destrosio 5% e soluzione di Ringer lattato come diluente nel preparare le soluzioni di Cisatracurio Hikma per infusione.

Dal momento che Cisatracurio Hikma è stabile solo in soluzioni acide non deve essere miscelato nella stessa siringa o somministrato contemporaneamente attraverso lo stesso ago con soluzioni alcaline, es. Sodio tiopentone. Non è compatibile con ketorolac, trometamolo o propofol emulsione iniettabile.

### **6.3 Periodo di validità**

Durata prima della diluizione: 18 mesi.

Da un punto di vista microbiologico il farmaco deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato subito, la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata fino a 24 ore a 2-8°C ed a 25°C i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non devono normalmente superare le 24 ore a 2-8°C a meno che la ricostituzione non avvenga in condizioni asettiche controllate e validate (vedere paragrafo 6.6).

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

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

Conservare nella confezione originaria per proteggere dalla luce.

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

#### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

Cisatracurio Hikma 2mg/ml soluzione iniettabile/per infusione

2.5 ml in fiala (vetro): confezione da 5 e 10

5 ml in fiala (vetro): confezione da 5 e 10

10 ml in fiala (vetro): confezione da 5 e 10

Fiale di vetro neutro, tipo I, trasparenti.

E' 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. Usare solo soluzioni limpide e da incolore a giallino/giallo verdognolo. Il prodotto deve essere controllato visivamente prima dell'uso e se l'aspetto visivo è cambiato o se il contenitore è danneggiato, il prodotto deve essere eliminato.

Cisatracurio Hikma diluito è fisicamente e chimicamente stabile fino a 24 ore a 2 -8°C e 25°C a concentrazioni tra 0,1 e 2 mg/mL nei seguenti fluidi per infusione, sia in contenitori di polivinilcloruro che polipropilene.

Sodio Cloruro (0.9% w/v) infusione endovenosa.

Glucosio (5% w/v) infusione endovenosa.

Sodio Cloruro (0.18% w/v) e Glucosio (0.45% w/v) infusione Endovenosa.

Sodio Cloruro (0.45% w/v) e Glucosio (5% w/v) infusione Endovenosa.

Comunque, poichè il prodotto non contiene conservanti antimicrobici, la diluizione deve essere condotta immediatamente prima dell'uso oppure se ciò non accade, essere conservata come stabilito al paragrafo 6.3.

Cisatracurio Hikma si è dimostrato essere compatibile con i seguenti farmaci peri-operatori, quando miscelato in condizioni che simulano la somministrazione nel Sistema di infusione endovenosa attraverso iniezione in un sistema a Y: alfentanile cloruro, droperidolo, fentanile citrato, midazolam, sufentanil citrato e cloruro. Quando altri farmaci vengono somministrati attraverso lo stesso ago o cannula oltre Cisatracurio Hikma, si raccomanda che ciascun farmaco sia eliminato con un adeguato volume di un liquido endovenoso adatto, per esempio, sodio cloruro infusione endovenosa (0,9% w / v).

Come con altri farmaci somministrati per via endovenosa, quando viene scelta una piccola vena come sito di iniezione, Cisatracurio Hikma deve essere fatto defluire attraverso la vena con un liquido endovenoso adatto, es. sodio cloruro per infusione endovenosa (0.9% w/v).

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.

Estrada do Rio da M6, 8, 8A e 8B - Fervença

2705-906 Terrugem SNT  
Portogallo  
Tel.:+ 351 219 608 410  
Fax: + 351 219 615 102  
[portugalgeral@hikma.com](mailto:portugalgeral@hikma.com)

**8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

044195016 - "2 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione" 10 fiale in vetro da 2,5 ml  
044195030 - "2 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione" 10 fiale in vetro da 5 ml  
044195055 - "2 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione" 10 fiale in vetro da 10 ml  
044195079 - "2 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione" 5 fiale in vetro da 2,5 ml  
044195081 - "2 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione" 5 fiale in vetro da 5 ml  
044195093 - "2 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione" 5 fiale in vetro da 10 ml

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

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco