

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CISATRACURIO ACTAVIS 2 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

1 fiala di 2,5 ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 6,7 mg di cisatracurio besilato equivalenti a 5 mg di cisatracurio.

1 fiala di 5 ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 13,4 mg di cisatracurio besilato equivalenti a 10 mg di cisatracurio.

1 fiala di 10 ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 26,8 mg di cisatracurio besilato equivalenti a 20 mg di cisatracurio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il Paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione

Soluzione trasparente, da incolore a giallo chiaro o giallo verdastro

4. INFORMAZIONI CLINICHE

CISATRACURIO ACTAVIS è un farmaco bloccante neuromuscolare non depolarizzante di durata intermedia da somministrare per via endovenosa.

4.1 Indicazioni terapeutiche

L'uso di CISATRACURIO ACTAVIS è indicato durante le procedure chirurgiche e di altra natura nonché in terapia intensiva di adulti e bambini di età superiore ad un mese . Può essere utilizzato in aggiunta all'anestesia generale o alla sedazione in terapia intensiva al fine di rilassare i muscoli scheletrici e per facilitare l'intubazione endotracheale e la ventilazione meccanica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il cisatracurio paralizza i muscoli respiratori nonché altri muscoli scheletrici ma non ha alcun effetto noto sulla coscienza o sulla soglia del dolore. CISATRACURIO ACTAVIS deve essere somministrato solo da o sotto la supervisione di anestesisti o altri operatori clinici che hanno dimestichezza con l'utilizzo e l'azione dei farmaci bloccanti neuromuscolari. Devono essere disponibili strutture per l'intubazione tracheale e per il mantenimento della ventilazione polmonare, nonché un'adeguata ossigenazione arteriosa.

Si noti che CISATRACURIO ACTAVIS non deve essere miscelato nella medesima siringa o somministrato contemporaneamente attraverso il medesimo ago come un'emulsione iniettabile di propofol o con soluzioni alcaline come tiopentone sodico (vedere paragrafo 6.2).

CISATRACURIO ACTAVIS non contiene alcun conservante antimicrobico e se ne prevede l'uso in dose singola.

Consigli per il monitoraggio

Come nel caso di altri bloccanti neuromuscolari, si raccomanda di effettuare il monitoraggio della funzionalità neuromuscolare durante l'utilizzo di CISATRACURIO ACTAVIS al fine di personalizzare i requisiti del dosaggio.

Uso mediante iniezione endovenosa in bolo

Posologia negli adulti

Intubazione endotracheale

La dose raccomandata di cisatracurio per l'intubazione negli adulti è pari a 0,15 mg/kg (peso corporeo).

Si può effettuare l'intubazione endotracheale 120 secondi dopo la somministrazione di CISATRACURIO ACTAVIS, successivamente all'induzione dell'anestesia con propofol.

Dosi maggiori provocano un abbreviazione del tempo di insorgenza del blocco neuromuscolare.

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

Dose iniziale di cisatracurio (mg/kg peso corporeo)	Tipo di anestesia di base	Tempo (min) per la riduzione del 90% di T₁*	Tempo (min) alla massima riduzione del 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 o come primo componente di una sequenza di quattro stimoli consecutivi applicati al muscolo adduttore del pollice dopo stimolazione elettrica sopramassimale del nervo ulnare.

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

Mantenimento

Il blocco neuromuscolare può essere prolungato con dosi di mantenimento di cisatracurio. Una dose di 0,03 mg/kg di peso corporeo, somministrata durante l'anestesia con oppioide o propofol, generalmente protrae il blocco neuromuscolare clinicamente efficace di circa 20 minuti.

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

Recupero spontaneo

Una volta rilevato l'inizio del recupero spontaneo dal blocco neuromuscolare, la velocità con cui esso giunge a compimento è indipendente dalla dose di cisatracurio somministrata. Durante l'anestesia con oppioide o con propofol i tempi medi per il recupero dal 25 al 75% e dal 5 al 95% sono rispettivamente di circa 13 e 30 minuti.

Reversibilità

Il blocco neuromuscolare conseguente alla somministrazione di cisatracurio è facilmente reversibile con dosi standard di farmaci anticolinesterasici. I tempi medi del recupero dal 25 al 75% ed il pieno recupero clinico (rapporto T₄/T₁ ≥ 0,7) sono rispettivamente di circa 4 e 9 minuti dopo la somministrazione di agenti antagonisti intorno al 10% del recupero di T₁.

Posologia nei pazienti pediatrici

Intubazione endotracheale (pazienti pediatrici da 1 mese a 12 anni di età)

Come per gli adulti, la dose di cisatracurio raccomandata nell'intubazione è di 0,15 mg/kg (peso corporeo), somministrata rapidamente in 5-10 secondi. È possibile effettuare l'intubazione endotracheale 120 secondi dopo la somministrazione di cisatracurio.

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

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

Nei pazienti pediatrici da 1 mese a 12 anni di età, il cisatracurio ha una più breve durata clinica efficace 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 in età comprese tra 1 e 11 mesi e tra 1 e 12 anni, come riassunto nella tabella qui di seguito.

Pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 11 mesi

Dose di cisatracurio (mg/kg peso corporeo)	Tipo di anestesia di base	Tempo (min) per la riduzione del 90%	Tempo (min) alla massima riduzione	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

Pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 12 anni

Dose di cisatracurio (mg/kg peso corporeo)	Tipo di anestesia di base	Tempo (min) per la riduzione del 90%	Tempo (min) alla massima riduzione	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 il cisatracurio non è richiesto per l'intubazione: può essere usata una dose inferiore a 0,15 mg/kg. Nella tabella seguente sono presentati i dati farmacodinamici per le dosi di 0,08 e 0,1 mg/kg in pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 12 anni:

Dose di cisatracurio (mg/kg peso corporeo)	Tipo di anestesia di base	Tempo (min) per la riduzione del 90%	Tempo (min) alla massima riduzione	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 successivamente a suxametonio non è stata studiata nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.5).

L'alotano può prolungare la durata dell'efficacia clinica di una dose di cisatracurio fino al 20%.

Non sono disponibili informazioni sull'uso del cisatracurio nei bambini durante l'anestesia con altri anestetici fluorocarburi alogenati. Tuttavia, è possibile che anche questi anestetici prolunghino la durata dell'efficacia clinica di una dose di cisatracurio.

Mantenimento (pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 12 anni)

Il blocco neuromuscolare può essere prolungato con dosi di mantenimento di cisatracurio. In pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e 12 anni, un dosaggio di 0,02 mg/kg (peso corporeo) somministrato durante anestesia con alotano protrae il blocco neuromuscolare clinicamente efficace di circa 9 minuti.

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

Non sono disponibili dati sufficienti per raccomandare il dosaggio di mantenimento nei pazienti pediatriche di età inferiore a 2 anni. Tuttavia, dati molto limitati ottenuti da studi clinici nei pazienti pediatriche di età inferiore a 2 anni suggeriscono che una dose di mantenimento di 0,03 mg/kg somministrata durante anestesia con oppioide può prolungare il blocco neuromuscolare clinicamente efficace per un massimo di 25 minuti.

Recupero spontaneo

Una volta rilevato l'inizio del recupero spontaneo dal blocco neuromuscolare, la velocità con cui esso giunge a compimento è indipendente dalla dose di cisatracurio somministrata. Durante l'anestesia oppioide o con alotano i tempi medi per il recupero dal 25 al 75% e dal 5 al 95% sono rispettivamente di circa 11 e 28 minuti.

Reversibilità Il blocco neuromuscolare prodotto dalla somministrazione di cisatracurio può essere facilmente antagonizzato con dosi standard di agenti anticolinesterasici. I tempi medi del recupero dal 25 al 75% e del pieno recupero clinico (rapporto $T_4/T_1 \geq 0,7$) sono rispettivamente di circa 2 e 5 minuti dopo la somministrazione di antagonisti con una media del 13% del recupero di T_1 .

Uso mediante infusione endovenosa

Posologia negli adulti e nei bambini di età compresa tra 2 e 12 anni

Il mantenimento del blocco neuromuscolare viene raggiunto con l'infusione di CISATRACURIO ACTAVIS. Una volta rilevato l'inizio del recupero spontaneo, si raccomanda un tasso di infusione iniziale pari a 3 µg/kg (peso corporeo)/min (0,18 mg/kg/h) per riportare la riduzione di T_1 dall'89 al 99%. In seguito ad un periodo di stabilizzazione primaria del blocco neuromuscolare, un tasso di infusione pari a 1-2 µg/kg (peso corporeo)/min (0,06-0,12 mg/kg/h) dovrebbe essere adeguato per mantenere il blocco in questo intervallo nella maggior parte dei pazienti.

Quando il cisatracurio viene somministrato durante l'anestesia con isoflurano o enflurano può essere necessario ridurre il tasso di infusione fino al 40% (vedere paragrafo 4.5).

Il tasso di infusione dipende dalla concentrazione di cisatracurio nella soluzione di infusione, dal grado desiderato di blocco neuromuscolare e dal peso corporeo del paziente. La seguente tabella contiene le indicazioni per l'infusione di CISATRACURIO ACTAVIS 2 mg/ml non diluito.

Velocità di infusione di CISATRACURIO ACTAVIS 2 mg/ml

Paziente (peso corporeo) (kg)	Dose (µg/kg/min)				Tasso di infusione
	1,0	1,5	2,0	3,0	
20	0,6	0,9	1,2	1,8	ml/h
70	2,1	3,2	4,2	6,3	ml/h
100	3,0	4,5	6,0	9,0	ml/h

L'infusione continua a velocità costante non è associata ad un aumento o ad una diminuzione progressiva dell'effetto bloccante neuromuscolare.

In seguito all'interruzione dell'infusione, il recupero spontaneo dal blocco neuromuscolare procede ad una velocità paragonabile a quella osservata a seguito di somministrazione di una singola iniezione in bolo.

Posologia nei neonati (di età inferiore a 1 mese)

L'uso di cisatracurio nei neonati non è raccomandato in quanto non esistono studi clinici per tale popolazione di pazienti.

Posologia nei pazienti anziani

Non è necessario attuare alcuna alterazione della posologia nei pazienti anziani. In tali pazienti si osserva un profilo farmacodinamico simile ai pazienti adulti giovani ma, come con altri bloccanti neuromuscolari, può verificarsi un'insorgenza ritardata.

Posologia in pazienti con compromissione della funzionalità renale

Non è necessario attuare alcuna alterazione della posologia nei pazienti con funzionalità renale insufficiente. In tali pazienti si osserva un profilo farmacodinamico simile a quello di pazienti con normale funzionalità renale, ma può verificarsi un'insorgenza ritardata.

Posologia in pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Non è necessario attuare alcuna alterazione della posologia nei pazienti con malattia epatica allo stadio terminale. In tali pazienti si osserva un profilo farmacodinamico simile a quello di pazienti con normale funzionalità epatica, ma può verificarsi un'insorgenza leggermente accelerata.

Posologia in pazienti affetti da malattia cardiovascolare

Se somministrato mediante iniezione rapida in bolo (5-10 secondi) a pazienti adulti con malattia cardiovascolare grave (Classe I-III della New York Heart Association) sottoposti a intervento di innesto di bypass coronarico (CABG), il cisatracurio non è stato associato ad effetti cardiovascolari significativi a nessuna delle dosi studiate (massimo 0,4 mg/kg (8 x DE₉₅). Tuttavia, esistono dati limitati su dosi superiori a 0,3 mg/kg (peso corporeo) in tale popolazione di pazienti.

Il cisatracurio non è stato studiato in bambini sottoposti a intervento cardiocirurgico.

Posologia nei pazienti in terapia intensiva

CISATRACURIO ACTAVIS può essere somministrato tramite dose in bolo e/o infusione a pazienti adulti in terapia intensiva.

Per pazienti adulti in terapia intensiva, si raccomanda una velocità di infusione iniziale pari a 3 µg/kg (peso corporeo)/min (0,18 mg/kg/h). Ci può essere una notevole variazione tra i pazienti per quanto concerne le necessità di dosaggio, le quali possono aumentare o diminuire col tempo. In studi clinici, la velocità media di infusione è stata pari a 3 µg/kg/min [tra 0,5 e 10,2 µg/kg (peso corporeo)/min (tra 0,03 e 0,6 mg/kg/h)].

La durata media per il recupero spontaneo completo in seguito ad infusione a lungo termine (fino a 6 giorni) di cisatracurio in pazienti in terapia intensiva è stato di circa 50 minuti.

Il profilo di recupero in seguito ad infusioni di cisatracurio a pazienti in terapia intensiva non dipende dalla durata dell'infusione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al cisatracurio, all'atracurio o all'acido benzensolfonico.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tematiche specifiche del prodotto

Il cisatracurio paralizza i muscoli respiratori nonché altri muscoli scheletrici ma non ha alcun effetto noto sulla coscienza o sulla soglia del dolore. Il cisatracurio deve essere somministrato solo da o sotto la supervisione di anestesisti o altri operatori clinici che hanno dimestichezza con l'utilizzo e l'azione degli agenti bloccanti neuromuscolari. Devono essere disponibili strutture per l'intubazione endotracheale e per il mantenimento della ventilazione polmonare, nonché un'adeguata ossigenazione arteriosa.

Occorre fare attenzione quando si somministra il cisatracurio in pazienti che hanno dimostrato ipersensibilità ad altri bloccanti neuromuscolari, dal momento che è stato segnalato un elevato tasso di sensibilità crociata (superiore al 50%) tra i bloccanti neuromuscolari.

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

I pazienti con miastenia grave ed altre forme di patologia neuromuscolare hanno evidenziato un grande aumento della sensibilità ai farmaci bloccanti non-depolarizzanti. In tali pazienti è raccomandata una dose iniziale di non oltre 0,02 mg/kg.

È possibile che gravi anomalie acido-basiche e/o degli elettroliti sierici aumentino o diminuiscano la sensibilità dei pazienti ai farmaci bloccanti neuromuscolari.

Non esistono informazioni riguardo l'uso del cisatracurio in neonati di età inferiore a 1 mese, in quanto non esistono studi clinici per tale popolazione di pazienti.

Il cisatracurio non è stato studiato in pazienti con anamnesi di ipertermia maligna. Studi condotti su maiali suscettibili a ipertermia maligna hanno suggerito che il cisatracurio non provoca questa sindrome.

Non sono stati condotti studi sul cisatracurio in pazienti sottoposti a intervento chirurgico con ipotermia indotta (25-28°C). Come nel caso di altri farmaci bloccanti neuromuscolari, ci si può aspettare una significativa riduzione del tasso di infusione richiesto per mantenere un adeguato rilassamento chirurgico in queste condizioni.

Il cisatracurio non è stato studiato in pazienti con ustioni; tuttavia, come nel caso di altri farmaci bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti, occorre prendere in considerazione la possibilità di un aumento delle necessità di dosaggio e la diminuzione della durata dell'azione se il cisatracurio viene somministrato a detti pazienti.

CISATRACURIO ACTAVIS è ipotonico e non deve essere applicato nella linea di infusione di una trasfusione ematica.

Pazienti in unità di terapia intensiva (UTI)

Somministrata ad animali di laboratorio in dosi elevate, la laudanosina, un metabolita del cisatracurio ed atracurio, è stata associata ad ipotensione transitoria e, in alcune specie, ad effetti eccitatori cerebrali. Nella maggior parte delle specie animali sensibili, gli effetti in questione si sono manifestati a concentrazioni plasmatiche di laudanosina simili a quelle che si sono osservate in alcuni pazienti in terapia intensiva in seguito ad infusione prolungata di atracurio.

In linea con la ridotta velocità di infusione necessaria di cisatracurio, le concentrazioni plasmatiche di laudanosina sono all'incirca un terzo rispetto a quelle conseguenti ad infusione di atracurio.

In rari casi sono state segnalate crisi convulsive in pazienti in terapia intensiva cui sono stati somministrati atracurio ed altri farmaci. Generalmente questi pazienti avevano una o più condizioni mediche che li predisponavano alle crisi convulsive (per esempio trauma cranico, encefalopatia ipossica, edema cerebrale, encefalite virale ed uremia). Non è stata stabilita una relazione causale alla laudanosina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Aumento dell'effetto:

- anestetici come enflurano, isoflurano, alotano (vedere paragrafo 4.2) e ketamina;
- altri farmaci bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti;
- altri farmaci come antibiotici (compresi gli aminoglicosidi, le polimixine, la spectinomicina, le tetraciline, la lincomicina e la clindamicina);

- farmaci antiaritmici (compresi propranololo, bloccanti dei canali del calcio, lidocaina, procainamide e chinidina);
- diuretici (compresi furosemide e possibilmente tiazidi, mannitolo ed acetazolamide);
- magnesio e sali di litio; infine
- farmaci ganglio-bloccanti (trimetafan, esametonio).

È stata riscontrato un effetto ridotto in pazienti in terapia cronica con fenitoina o carbamazepina.

La somministrazione precedente di suxametonio non ha effetto sulla durata del blocco neuromuscolare a seguito di dosi in bolo di cisatracurio o. sulla velocità di infusione desiderata.

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

Raramente, certi farmaci possono aggravare o rivelare miastenia grave latente o indurre una sindrome miastenica; ne può conseguire un aumento della sensibilità ai farmaci bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti. I farmaci in questione comprendono vari antibiotici, beta-bloccanti (propranololo, oxprenololo), antiaritmici (procainamide, chinidina), antireumatici (cloroquina, D-penicillamina), trimetafan, clorpromazina, steroidi, fenitoina e litio.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso del cisatracurio nelle donne in stato di gravidanza. Gli studi condotti sugli animali sono insufficienti per quanto concerne gli effetti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto e lo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio nella specie umana è sconosciuto.

Cisatracurio 2 mg/ml non deve essere somministrato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se il cisatracurio o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità negli animali.

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

Dato che il farmaco viene somministrato in anestesia generale, il paziente non deve guidare, utilizzare macchinari o lavorare in situazioni di esposizione in seguito all'anestesia. Il fattore temporale deve essere stabilito dal medico sulla base del singolo caso.

4.8 Effetti indesiderati

La seguente tabella degli effetti indesiderati e relative frequenze si basa sui dati degli studi clinici e dell'esperienza successiva all'immissione in commercio.

La frequenza delle reazioni avverse è classificata nelle seguenti categorie:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),
Rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),
Molto rara ($< 1/10.000$)
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi del sistema immunitario:

Molto raro: Reazioni anafilattiche
Dopo la somministrazione di bloccanti neuromuscolari sono state osservate reazioni anafilattiche di diversi livelli di gravità. Molto raramente sono state riportate gravi reazioni anafilattiche in pazienti trattati con il cisatracurio in concomitanza con uno o più anestetici.

Patologie cardiache:

Comune: Bradicardia

Patologie vascolari:

Comune: Ipotensione
Non comune: Arrossamento cutaneo

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comune: Broncospasmo

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: Eruzione cutanea

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Molto raro: Miopatia, debolezza muscolare
Sono stati riportati alcuni casi di debolezza muscolare e/o miopatia a seguito di un uso prolungato di miorilassanti in pazienti in terapia intensiva gravemente malati. La maggior parte dei pazienti stava contemporaneamente assumendo corticosteroidi. Tali eventi sono stati segnalati in maniera non frequente in associazione con il cisatracurio e non è stata stabilita una relazione causale.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

Si ritiene che i principali segni di sovradosaggio del cisatracurio siano paralisi muscolare prolungata e le sue conseguenze.

Gestione

È fondamentale mantenere la ventilazione polmonare e l'ossigenazione arteriosa fino al ritorno di un'adeguata respirazione spontanea. Si richiede la sedazione completa, dato che la coscienza non viene compromessa dal cisatracurio. È possibile accelerare il recupero mediante la somministrazione di anticolinesterasici una volta rilevata la presenza di recupero spontaneo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Bloccante neuromuscolare
Codice ATC: M03A C11

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

Studi clinici sull'uomo hanno indicato che il cisatracurio non è associato al rilascio di istamina dose-dipendente, persino a dosi pari a 8 x DE₉₅.

Meccanismo di azione

Il cisatracurio si lega ai recettori colinergici sulla placca motrice per antagonizzare l'azione dell'acetilcolina, provocando un blocco competitivo della trasmissione neuromuscolare. L'azione può essere facilmente invertita mediante anticolinesterasici quali neostigmina o edrofonio.

Si stima che la DE₉₅ (dose necessaria per produrre una riduzione del 95% della singola contrazione del muscolo adduttore del pollice alla stimolazione del nervo ulnare) di cisatracurio sia 0,05 mg/kg di peso corporeo durante l'anestesia con oppioide (tiopentone/fentanil/midazolam).

La DE₉₅ di cisatracurio nei bambini durante l'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 l'eliminazione di Hofmann (processo chimico), formando laudanosina ed il metabolita acrilato monoquaternario. Il metabolita acrilato monoquaternario viene idrolizzato da esterasi aspecifiche del plasma formando il metabolita alcool monoquaternario. L'eliminazione del cisatracurio è prevalentemente organo-indipendente, tuttavia le vie principali per la clearance di questi metaboliti sono quella epatica e quella renale. I metaboliti in questione non possiedono attività bloccante neuromuscolare.

Farmacocinetica in pazienti adulti

La farmacocinetica non compartimentale del cisatracurio è indipendente dalla dose nell'intervallo studiato (0,1-0,2 mg/kg ovvero 2-4 x DE₉₅).

Il modello farmacocinetico della popolazione conferma ed estende questi dati fino a 0,4 mg/kg (8 x DE₉₅). La seguente tabella riassume i parametri farmacocinetici in seguito a dosi di 0,1 e 0,2 mg/kg di cisatracurio somministrate in pazienti chirurgici adulti sani.

Parametro	Gamma di valori medi
Clearance	da 4,7 a 5,7 ml/min/kg
Volume di distribuzione in stato stazionario	da 121 a 161 ml/kg
Emivita di eliminazione	da 22 a 29 min

Farmacocinetica nei pazienti anziani

Non vi sono differenze clinicamente importanti nella farmacocinetica del cisatracurio in pazienti anziani e giovani adulti. Anche il profilo di recupero è inalterato.

Farmacocinetica in pazienti con compromissione della funzionalità renale/epatica

Non vi sono differenze clinicamente importanti nella farmacocinetica del cisatracurio in pazienti con insufficienza renale terminale o epatopatia terminale rispetto a pazienti adulti sani. Anche il loro profilo di recupero è inalterato.

Farmacocinetica durante le infusioni

La farmacocinetica del cisatracurio in seguito ad infusioni è simile a quella conseguente ad iniezione singola in bolo. Il profilo di recupero successivamente ad infusione di cisatracurio è indipendente dalla durata dell'infusione ed è simile a quello conseguente ad iniezione singola in bolo.

Farmacocinetica nei pazienti in unità di terapia intensiva

La farmacocinetica del cisatracurio in pazienti in terapia intensiva a cui vengono somministrate infusioni prolungate è simile a quella di adulti chirurgici sani a cui vengono somministrate infusioni o iniezioni singole in bolo. Il profilo di recupero in seguito ad infusioni di cisatracurio in pazienti in terapia intensiva non dipende dalla durata dell'infusione.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Non è stato possibile condurre studi significativi sulla tossicità acuta del cisatracurio. Per i sintomi di tossicità, vedere “Sovradosaggio”.

Tossicità subacuta

Studi condotti con somministrazioni ripetute per tre settimane in cani e scimmie non hanno evidenziato alcun segno di tossicità attribuibile al farmaco.

Mutagenicità

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

In uno studio citogenetico in vivo condotto sui ratti, non sono state rilevate anomalie cromosomiche a dosi sottocutanee fino a 4 mg/kg.

Il cisatracurio è risultato mutageno in un saggio di mutagenicità cellulare del linfoma di topo in vitro, a concentrazioni di 40 µg/ml e superiori.

Una singola risposta mutagena positiva per un medicinale usato raramente e/o per un breve periodo ha una rilevanza clinica discutibile.

Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi sulla cancerogenicità.

Tossicologia riproduttiva

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

Tolleranza locale

Il risultato di uno studio intra-arterioso condotto su conigli ha dimostrato che l'iniezione di cisatracurio è ben tollerata e non sono stati rilevati cambiamenti dovuti al farmaco.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Soluzione di acido benzensolfonico (per la correzione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questa specialità medicinale non deve essere miscelata con altri prodotti farmaceutici, ad eccezione di quelli indicati nel paragrafo 6.6.

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

Non è compatibile con ketorolac, trometamolo o soluzione iniettabile di propofol.

6.3 Periodo di validità

Come confezionato per la vendita: 24 mesi

Periodo di validità dopo l'apertura:

Il prodotto deve essere usato immediatamente dopo l'apertura della fiala.

Soluzione per infusione preparata:

È stata dimostrata la stabilità chimica e fisica durante l'uso per 24 ore a 25°C.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima della somministrazione sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la ricostituzione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate. Vedere anche paragrafo 6.6.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2-8°C).

Non congelare.

Conservare le fiale nell'astuccio esterno per proteggerlo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

2,5 ml, 5 ml e 10 ml in fiale trasparenti di vetro di tipo I.

Confezioni:

5 fiale da 2,5 ml

10 fiale da 2,5 ml

5 fiale da 5 ml

10 fiale da 5 ml

5 fiale da 10 ml

10 fiale da 10 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Da usare per una singola dose.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Il medicinale deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso. La soluzione deve essere usata solo se trasparente e incolore o quasi incolore fino a giallo chiaro/giallo verdastro, praticamente priva di particelle, e se il contenitore non è danneggiato. Se l'aspetto esteriore risulta alterato o se il contenitore è danneggiato, il prodotto deve essere eliminato.

Diluito a concentrazioni comprese tra 0,1 e 2 mg di cisatracurio/ml, CISATRACURIO ACTAVIS 2 mg/ml è fisicamente e chimicamente stabile per 24 ore a 25°C in soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% e in soluzione di glucosio al 5%.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actavis Italy S.p.A. – Via L. Pasteur, 10 – 20014 Nerviano (Milano)

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

040155018 " 2 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione " 5 fiale da 2,5 ml
040155020 " 2 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione " 10 fiale da 2,5 ml
040155032 " 2 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione " 5 fiale da 5 ml
040155044 " 2 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione " 10 fiale da 5 ml
040155057 " 2 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione " 5 fiale da 10 ml
040155069 " 2 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione " 10 fiale da 10 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

09/02/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2012

Agenzia Italiana del Farmaco