

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cisatracúrio Combino Pharm 2 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione

Cisatracúrio Combino Pharm 5 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### ***Cisatracúrio Combino Pharm 2 mg/ml***

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

Un flaconcino da 5 ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 13,4 mg di cisatracurio besilato equivalente a 10 mg di cisatracurio.

Un flaconcino da 10 ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 26,8 mg di cisatracurio besilato equivalente a 20 mg di cisatracurio.

#### ***Cisatracúrio Combino Pharm 5 mg/ml***

1 ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 6,70 mg di cisatracurio besilato equivalente a 5 mg di cisatracurio.

Un flaconcino da 30 ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 201 mg di cisatracurio besilato equivalente a 150 mg di cisatracurio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/infusione.

Soluzione da incolore a giallo pallido o giallo verdastro. Praticamente priva di particelle visibili.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

Cisatracúrio Combino Pharm è un agente bloccante neuromuscolare non depolarizzante a durata d'azione intermedia per uso endovenoso.

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Cisatracúrio Combino Pharm è indicato in procedure chirurgiche e di altro tipo e in terapia intensiva negli adulti e nei bambini al di sopra di 1 mese di età. Cisatracúrio Combino Pharm può essere utilizzato in

PT/H/0398/001-002/DC

OK per la seguente procedura: PT/H/0398/001-002/IB/001

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

aggiunta all'anestesia generale o alla sedazione in unità di terapia intensiva (ICU) per rilasciare la muscolatura scheletrica e facilitare l'intubazione tracheale e la ventilazione meccanica.

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

Cisatracúrio Combino Pharm deve essere somministrato soltanto da o sotto la supervisione di anestesisti o altri medici che hanno familiarità con l'uso e l'azione degli agenti bloccanti neuromuscolari. Deve essere disponibile una strumentazione adeguata per intubazione tracheale, mantenimento di ventilazione polmonare e idonea ossigenazione arteriosa.

Cisatracúrio Combino Pharm non deve essere mescolato nella stessa siringa o somministrato simultaneamente attraverso lo stesso ago con emulsione iniettabile di propofol o con soluzioni alcaline come tiopentone sodico. (vedere paragrafo 6.2).

Cisatracúrio Combino Pharm non contiene conservanti antimicrobici ed è destinato all'uso in un singolo paziente.

#### **Monitoraggio**

Come per gli altri agenti bloccanti neuromuscolari, si raccomanda il monitoraggio della funzione neuromuscolare durante l'uso di Cisatracúrio Combino Pharm al fine di valutare in ciascun paziente il dosaggio necessario.

#### **Somministrazione per iniezione in bolo endovenoso**

##### Dosaggio negli adulti

**Intubazione tracheale:** la dose raccomandata di Cisatracúrio Combino Pharm per l'intubazione negli adulti è di 0,15 mg/kg (di peso corporeo). Questa dose determina condizioni da buone a eccellenti per l'intubazione tracheale 120 secondi dopo la somministrazione di Cisatracúrio Combino Pharm a seguito dell'induzione dell'anestesia con propofol.

Dosi più elevate riducono i tempi di induzione del blocco neuromuscolare.

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

<b>Dose iniziale di cisatracuri o mg/kg (peso corporeo)</b>	<b>Tipo di anestesia</b>	<b>Tempo (min) per la soppressione del 90% di T<sub>1</sub>*</b>	<b>Tempo (min) alla massima soppressione del T<sub>1</sub>*</b>	<b>Tempo (min) per il recupero spontaneo del 25% di T<sub>1</sub>*</b>
---	--------------------------	--	---	--

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 come singola contrazione o primo componente della serie di quattro contrazioni del muscolo adduttore del pollice in seguito a stimolazione elettrica sopramassimale del nervo ulnare.

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

**Mantenimento:** il blocco neuromuscolare può essere prolungato con dosi di mantenimento di Cisatracúrio Combino Pharm. Una dose di 0,03 mg/kg (di peso corporeo) protrae di circa 20 minuti il blocco neuromuscolare clinicamente efficace durante l'anestesia con oppioide o propofol.

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

**Recupero spontaneo:** una volta iniziato il recupero dal blocco neuromuscolare, la sua velocità è indipendente dalla dose di Cisatracúrio Combino Pharm somministrata. Durante l'anestesia oppioide o con propofol, i tempi mediani per il recupero dal 25 al 75% e dal 5 al 95% sono rispettivamente di circa 13 e 30 minuti.

**Reversibilità:** il blocco neuromuscolare prodotto dalla somministrazione di Cisatracúrio Combino Pharm è facilmente reversibile con dosi standard di agenti anticolinesterasici. I tempi medi del recupero dal 25 al 75% e del pieno recupero clinico (rapporto T<sub>4</sub>:T<sub>1</sub> ≥ 0,7) sono rispettivamente di circa 4 e 9 minuti, in seguito alla somministrazione dell'agente antagonista intorno al 10% del recupero di T<sub>1</sub>.

#### Dosaggio nei pazienti pediatrici

**Intubazione tracheale (pazienti pediatrici di età compresa tra 1 mese e 12 anni):** come per gli adulti, la dose di intubazione raccomandata di Cisatracúrio Combino Pharm è 0,15 mg/kg (di peso corporeo) somministrata rapidamente in 5-10 secondi. Questa dose produce condizioni per l'intubazione tracheale da buone ad eccellenti nei 120 secondi successivi all'iniezione di Cisatracúrio Combino Pharm. I dati di farmacodinamica relativi a questa dose sono indicati nelle tabelle riportate qui di seguito.

Cisatracurio non è stato valutato per l'intubazione nella Classe III-IV ASA dei pazienti pediatrici. I dati riguardo all'utilizzo di cisatracurio in

pazienti pediatriche al di sotto dei 2 anni di età sottoposti ad interventi chirurgici di una certa importanza o di lunga durata sono limitati.

Nei pazienti pediatriche di età compresa tra 1 mese e 12 anni, cisatracurio ha una durata clinica efficace più breve e un profilo di recupero spontaneo più rapido rispetto a quello osservato negli adulti sottoposti a condizioni anestetiche simili. Lievi differenze nel profilo farmacodinamico tra le fasce di età da 1 a 11 mesi e da 1 a 12 anni che sono riassunte nelle tabelle riportate qui di seguito.

#### **Pazienti pediatriche di età compresa tra 1 e 11 mesi:**

<b>Dose di cisatracurio o 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 e massima</b>	<b>Tempo (min) per il recupero spontaneo del 25% di T<sub>1</sub></b>
0,15	Alotano	1,4	2,0	52
0,15	Oppioide	1,4	1,9	47

#### **Pazienti pediatriche di età compresa tra 1 e 12 anni:**

<b>Dose di cisatracurio o 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 e massima</b>	<b>Tempo (min) per il recupero spontaneo del 25% di T<sub>1</sub></b>
0,15	Alotano	2,3	3,0	43
0,15	Oppioide	2,6	3,6	38

**Quando non è richiesto Cisatracurio Combino Pharm per l'intubazione:** può essere usata una dose inferiore a 0,15 mg/kg. I dati di farmacodinamica per dosi di 0,08 e 0,1 mg/kg per pazienti pediatriche di età compresa tra i 2 e 12 anni sono indicati nella tabella riportata qui di seguito:

<b>Dose di cisatracurio o 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 e massima</b>	<b>Tempo (min) per il recupero spontaneo del 25% di T<sub>1</sub></b>
0,08	Alotano	1,7	2,5	31
0,1	Oppioide	1,7	2,8	28

La somministrazione di Cisatracurio in seguito a suxametonio non è stata studiata nei pazienti pediatriche (vedere paragrafo 4.5).

L'alotano può prolungare la durata clinicamente efficace di una dose di Cisatracúrio Combino Pharm fino al 20%. Non sono disponibili informazioni sull'impiego di cisatracurio nei bambini durante l'anestesia con altri agenti anestetici fluorocarburi alogenati, ma tali agenti possono anche prolungare la durata di efficacia clinica di una dose di Cisatracúrio Combino Pharm.

**Mantenimento (pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 12 anni):** il blocco neuromuscolare può essere prolungato con dosi di mantenimento di Cisatracúrio Combino Pharm. Nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 12 anni, una dose di 0,02 mg/kg (di peso corporeo), somministrata durante anestesia con alotano, protrae il blocco neuromuscolare clinicamente efficace di circa 9 minuti. Dosi di mantenimento consecutive non determinano un progressivo prolungamento dell'effetto.

Non esistono dati sufficienti per raccomandare in modo specifico una dose di mantenimento nei pazienti pediatrici al di sotto dei 2 anni di età. Tuttavia, dati molto limitati derivanti da studi clinici nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 2 anni suggeriscono che una dose di mantenimento di 0,03 mg/kg può prolungare l'efficacia clinica del blocco neuromuscolare per un periodo fino a 25 minuti durante l'anestesia con oppioidi.

**Recupero spontaneo:** una volta iniziato il recupero dal blocco neuromuscolare, la sua velocità è indipendente dalla dose di Cisatracúrio Combino Pharm somministrata. Durante l'anestesia con oppioide o alotano, i tempi mediani 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 Cisatracúrio Combino Pharm è facilmente reversibile 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 in seguito alla somministrazione dell'agente antagonista intorno al 13% del recupero di  $T_1$ .

### **Somministrazione mediante infusione endovenosa**

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

Il mantenimento del blocco neuromuscolare può essere ottenuto mediante l'infusione di Cisatracúrio Combino Pharm. Una velocità di infusione iniziale di 3 µg/kg (di peso corporeo)/min (0,18mg/kg/ora) è raccomandata per riportare la soppressione del  $T_1$  tra l'89 e il 99% in seguito ai segni di recupero spontaneo. Dopo un periodo iniziale di stabilizzazione del blocco neuromuscolare, una quantità di 1-2 µg/kg (di peso corporeo)/min (0,06-0,12 mg/kg/ora) deve 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 se Cisatracúrio Combino Pharm è somministrato durante l'anestesia con isoflurano o enflurano (vedere paragrafo 4.5).

La velocità di infusione dipende dalla concentrazione di cisatracurio nella soluzione per infusione, dal grado desiderato di blocco neuromuscolare e dal peso del paziente. La seguente tabella fornisce delle linee guida per la somministrazione di Cisatracúrio Combino Pharm non diluito.

**Velocità di infusione di cisatracurio - soluzione iniettabile 2 mg/ml**

Peso del paziente (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/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 Cisatracúrio Combino Pharm non è associata a incremento o riduzione progressivi dell'effetto bloccante neuromuscolare.

Dopo la sospensione dell'infusione di Cisatracúrio Combino Pharm, il recupero spontaneo dal blocco neuromuscolare procede a una velocità paragonabile a quella successiva alla somministrazione di un singolo bolo.

**Dosaggio nei neonati (di età inferiore a 1 mese)**

L'uso di Cisatracúrio Combino Pharm non è raccomandato nei neonati in quanto non è stato studiato in questa popolazione di pazienti.

**Dosaggio nei pazienti anziani**

Non sono necessarie modifiche del dosaggio per i pazienti anziani. In questi pazienti cisatracurio ha un profilo farmacodinamico simile a quello osservato nei pazienti giovani adulti ma, come con altri agenti bloccanti neuromuscolari, può presentare un'induzione leggermente più lenta.

**Dosaggio nei pazienti con compromissione renale**

Non sono necessarie modifiche del dosaggio per i pazienti con insufficienza renale.

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

### Dosaggio nei pazienti con compromissione epatica

Non sono necessarie modifiche del dosaggio per i pazienti con patologia epatica terminale. In questi pazienti cisatracurio ha un profilo farmacodinamico simile a quello osservato nei pazienti con funzionalità epatica normale, ma può presentare un'induzione leggermente più rapida.

### Dosaggio nei pazienti con patologia cardiovascolare

Quando somministrato come iniezione rapida in bolo (da 5 a 10 secondi) in pazienti adulti con grave patologia cardiovascolare (Classi I-III definite dalla New York Heart Association) sottoposti a bypass coronarico, Cisatracúrio Combino Pharm non è stato associato ad effetti cardiovascolari clinicamente significativi nei dosaggi studiati (fino a 0,4 mg/kg (8x ED<sub>95</sub> inclusi). Tuttavia, esistono dati limitati per dosi superiori a 0,3 mg/kg in questa popolazione di pazienti.

Cisatracúrio non è stato studiato nei bambini sottoposti a interventi di cardiocirurgia.

### Dosaggio nei pazienti ricoverati in Unità di Terapia Intensiva (UTI)

Cisatracúrio Combino Pharm può essere somministrato mediante dose in bolo e/o per infusione a pazienti adulti ricoverati in UTI.

Una velocità iniziale di infusione di Cisatracúrio Combino Pharm di 3 µg/kg (di peso corporeo)/min (0,18 mg/kg/ora) è raccomandata nei pazienti adulti ricoverati in UTI. Si può presentare un'ampia variabilità tra pazienti nei dosaggi richiesti e questi possono aumentare o diminuire con il tempo. Negli studi clinici la velocità media di infusione è stata di 3 µg/kg/min [intervallo 0,5-10,2 µg/kg (di peso corporeo)/min (0,03-0,6 mg/kg/ora)].

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

### **Velocità di infusione di cisatracurio - soluzione iniettabile 5 mg/ml**

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

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

### **4.3 Controindicazioni**

Cisatracúrio Combino Pharm è controindicato nei pazienti con nota ipersensibilità al cisatracurio, all'atracurio o all'acido benzensolfonico.

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

#### **Informazioni specifiche sul prodotto**

Cisatracurio paralizza i muscoli respiratori e altri muscoli scheletrici, ma non ha alcun effetto noto sulla coscienza o sulla soglia del dolore. Cisatracúrio Combino Pharm deve essere somministrato soltanto da o sotto la supervisione di anestesisti o altri medici che abbiano familiarità con l'uso e l'azione degli agenti bloccanti neuromuscolari. Deve essere disponibile una strumentazione adeguata per intubazione tracheale, mantenimento di ventilazione polmonare e idonea ossigenazione arteriosa.

Occorre prestare cautela quando si somministra Cisatracúrio Combino Pharm a pazienti che hanno presentato ipersensibilità ad altri agenti bloccanti neuromuscolari poiché è stato segnalato un alto tasso di sensibilità crociata (superiore al 50%) tra agenti bloccanti neuromuscolari (vedere paragrafo 4.3).

Cisatracurio non ha significative proprietà bloccanti vagolitiche o gangliari. Di conseguenza, Cisatracúrio Combino Pharm 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.

I pazienti con miastenia grave e altre forme di patologie neuromuscolari hanno evidenziato un notevole aumento della sensibilità verso agenti bloccanti non depolarizzanti. Per questi pazienti si raccomanda una dose iniziale non superiore a 0,02 mg/kg di Cisatracúrio Combino Pharm.

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

Non vi sono dati disponibili sull'impiego di cisatracurio nei neonati di età inferiore a un mese in quanto non è stato studiato in questa popolazione di pazienti.

Cisatracurio non è stato analizzato in pazienti con anamnesi di ipertermia maligna. Gli studi su maiali predisposti all'ipertermia maligna indicano che il cisatracurio non provoca tale sindrome.

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

Cisatracurio non è stato studiato in pazienti con ustioni; comunque, come con altri agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti, si deve prendere in considerazione la possibilità di un incremento delle dosi richieste e di una riduzione della durata di azione in caso di somministrazione di iniezioni di Cisatracurio Combino Pharm a questi pazienti.

Cisatracurio Combino Pharm è ipotonico e non deve essere usato nella linea di infusione di una trasfusione di sangue.

#### Pazienti ricoverati in Unità di Terapia Intensiva (UTI):

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

In accordo con la riduzione prevista delle dosi di infusione di cisatracurio, le concentrazioni di laudanosina nel plasma sono circa un terzo di quelle presenti in seguito a infusione di atracurio.

Si sono verificati rari casi di crisi convulsive in pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva dopo somministrazione di atracurio e altri agenti. Tali pazienti di solito presentavano una o più condizioni mediche predisponenti a crisi convulsive (per esempio, trauma cranico, encefalopatia ipossica, edema cerebrale, encefalite virale, uremia). Una relazione causale con laudanosina non è stata stabilita.

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

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

##### Effetto aumentato:

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

Un effetto ridotto è stato osservato in seguito ad una precedente somministrazione cronica di fenitoina o carbamazepina.

La somministrazione precedente di suxametonio non ha effetti sulla durata del blocco neuromuscolare seguente a dosi in bolo di Cisatracúrio Combino Pharm o sulle dosi di infusione necessarie.

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

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

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

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

##### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati sull'utilizzo di cisatracurio in gravidanza. Gli studi sugli animali non sono sufficienti in merito agli effetti sulla gravidanza, allo sviluppo embrionale/fetale, al parto e allo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il rischio potenziale sugli umani.

Cisatracúrio Combino Pharm non deve essere usato in gravidanza.

##### Allattamento

Non è noto se vi sia escrezione del cisatracurio o dei suoi metaboliti nel latte materno.

Non si può escludere un rischio per i neonati.

Durante il trattamento con Cisatracúrio Combino Pharm l'allattamento al seno deve essere interrotto.

##### Fertilità

Non sono stati eseguiti studi sulla fertilità negli animali.

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

Questa precauzione non è rilevante per l'uso di Cisatracúrio Combino Pharm. Cisatracúrio Combino Pharm sarà sempre utilizzato in associazione a un anestetico generico e quindi devono essere applicate le normali cautele relative all'esecuzione di mansioni in seguito ad anestesia generale.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Per determinare la frequenza di effetti indesiderati da molto comuni a non comuni sono stati utilizzati dati provenienti da risultati di sintesi degli studi clinici.

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

Molto comune ( $\geq 1/10$ ),

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),

Non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ),

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ),

Molto raro ( $< 1/10.000$ ),

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

#### **DATI DI STUDI CLINICI**

##### **Patologie cardiache**

Comune Bradicardia

##### **Patologie vascolari**

Comune Ipotensione

Non comune Arrossamento cutaneo

##### **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiche**

Non comune Broncospasmo

##### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

Non comune Eruzione cutanea

#### **DATI POST-MARKETING**

##### **Disturbi del sistema immunitario**

Molto raro Reazione anafilattica

Sono state osservate reazioni anafilattiche di diverso livello di gravità in seguito alla somministrazione di agenti bloccanti neuromuscolari. Molto raramente, si sono riscontrate reazioni anafilattiche gravi in pazienti a cui è stato somministrato cisatracurio in associazione a uno o più agenti anestetici.

##### **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**

Molto raro Miopatia, debolezza muscolare

Sono stati segnalati alcuni casi di debolezza muscolare e/o miopatia in seguito all'uso prolungato di rilassanti muscolari in pazienti gravi ricoverati in unità di terapia intensiva. La maggior parte dei pazienti era contemporaneamente trattata con corticosteroidi. Questi eventi sono stati segnalati come non frequenti in associazione a cisatracurio e non è stata stabilita una relazione causale.

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi e segni

Il principale segno di sovradosaggio da cisatracurio è rappresentato da paralisi muscolare prolungata e relative conseguenze.

### Trattamento

È essenziale mantenere la ventilazione polmonare e l'ossigenazione arteriosa fino a quando non si sia ristabilita una respirazione spontanea adeguata. Può essere necessaria una sedazione completa poiché Cisatracurio Combino Pharm non compromette lo stato di coscienza. Il recupero può essere accelerato con la somministrazione di agenti anticolinesterasici non appena sono evidenti i segni del recupero spontaneo.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

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

Cisatracurio è un rilassante muscolo-scheletrico benzilisoquinolinico non depolarizzante a durata d'azione intermedia.

Gli studi clinici sull'uomo indicano che 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

Il cisatracurio si lega ai recettori colinergici della giunzione neuromuscolare per antagonizzare l'azione dell'acetilcolina, il che porta ad un blocco competitivo della trasmissione neuromuscolare. Questa azione è facilmente antagonizzata dagli agenti anticolinesterasici come la neostigmina o l'edrofonio.

La ED<sub>95</sub> (dose necessaria per produrre una depressione del 95% nella 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).

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

### 5.2. Proprietà farmacocinetiche

Il cisatracurio viene degradato in laudanosina e nel metabolita monoquaternario acrilato attraverso il meccanismo di eliminazione Hofmann (processo chimico) che avviene a pH e temperatura fisiologici. L'acrilato monoquaternario è idrolizzato da esterasi aspecifiche plasmatiche e forma il metabolita alcool monoquaternario.

L'eliminazione del cisatracurio è prevalentemente organo indipendente, ma fegato e reni sono i principali siti per la clearance dei suoi metaboliti.

Questi metaboliti non possiedono attività bloccante a livello neuromuscolare.

#### Farmacocinetica nei pazienti adulti

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

Modelli di farmacocinetica sulla popolazione confermano e ampliano questi risultati fino a 0,4 mg/kg (8 x ED<sub>95</sub>). I parametri farmacocinetici in seguito a dosi di 0,1 e 0,2 mg/kg di cisatracurio somministrato a pazienti chirurgici adulti sani sono riassunti nella tabella seguente:

<b>Parametro</b>	<b>Intervallo di valori medi</b>
Clearance	4,7-5,7 ml/min/kg
Volume di distribuzione allo stato stazionario	121-161 ml/kg
Emivita di eliminazione	22-29 min

#### Farmacocinetica nei pazienti anziani

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

#### Farmacocinetica nei pazienti con compromissione renale/epatica

Non vi sono differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica del cisatracurio tra pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale o insufficienza epatica allo stadio terminale e pazienti adulti sani. Anche i loro profili di recupero rimangono invariati.

#### Farmacocinetica durante le infusioni

La farmacocinetica del cisatracurio in seguito a infusione di cisatracurio è simile a quella successiva all'iniezione in bolo singolo. Il profilo del recupero dopo l'infusione di cisatracurio è indipendente dalla durata dell'infusione ed è simile a quello successivo all'iniezione in bolo singolo.

#### **Farmacocinetica nei pazienti ricoverati in Unità di Terapia Intensiva (UTI)**

La farmacocinetica del cisatracurio nei pazienti ricoverati in UTI a cui sono state somministrate infusioni prolungate è simile a quella presente nei pazienti adulti chirurgici sani a cui sono state somministrate infusioni o iniezioni in bolo singolo. Il profilo del

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

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

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

#### Tossicità acuta

Non sono stati eseguiti studi significativi sulla tossicità acuta con cisatracurio. Per i sintomi sulla tossicità vedere "Sovradosaggio" (paragrafo 4.9).

#### Tossicità subacuta:

Studi con somministrazione ripetuta per tre settimane nei cani e nelle scimmie non hanno evidenziato segni di tossicità specifica del composto.

#### Mutagenicità

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

In uno studio citogenetico *in vivo* nei ratti, non sono state riscontrate significative anomalie cromosomiche a dosi per via s.c. fino a 4 mg/kg.

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

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

#### Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi sulla carcinogenicità.

#### Tossicologia riproduttiva

Non sono stati condotti studi sulla fertilità. Gli studi sulla riproduzione nei ratti non hanno evidenziato effetti indesiderati del cisatracurio sullo sviluppo fetale.

#### Tollerabilità locale

Il risultato di uno studio sulla somministrazione per via intraarteriosa nei conigli ha mostrato che l'iniezione di Cisatracurio Combino Pharm è ben tollerata e non sono stati riscontrati cambiamenti correlati al farmaco.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Soluzione di acido benzensolfonico, acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2. Incompatibilità**

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

Pertanto, si raccomanda di non usare la soluzione Ringer lattato Iniettabile e la soluzione Ringer lattato e destrosio al 5% Iniettabile come diluente per la preparazione di soluzioni di Cisatracúrio Combino Pharm per infusione.

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

### **6.3. Periodo di validità**

Periodo di validità prima della ricostituzione 18 mesi.

#### Periodo di validità del medicinale diluito.

La stabilità dal punto di vista chimico e fisico è stata dimostrata per almeno 24 ore a 5°C e 25°C (vedere paragrafo 6.6).

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono essere superiori a 24 ore a 2-8°C, salvo il caso in cui la ricostituzione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

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

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

Cisatracúrio Combino Pharm 2 mg/ml soluzione iniettabile

flaconcino da 5 ml (vetro): scatola da 5 flaconcini

flaconcino da 10 ml (vetro): scatola da 5 flaconcini

Cisatracúrio Combino Pharm 5 mg/ml soluzione iniettabile

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

Flaconcino di vetro neutro trasparente, di tipo I con tappo in gomma butilica alogenata e capsula con chiusura a scatto.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Questo prodotto è destinato solo ad uso singolo. Utilizzare soltanto soluzioni limpide e quasi incolori o di colorazione giallo pallido/giallo verdastro. Il prodotto deve essere ispezionato visivamente prima dell'utilizzo e deve essere scartato se l'aspetto visivo risulta modificato o se il contenitore è danneggiato.

Cisatracúrio Combino Pharm diluito è stabile dal punto di vista fisico e chimico 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 che di polipropilene.

Sodio cloruro (0,9% p/v) per infusione endovenosa.

Glucosio (5% p/v) per infusione endovenosa.

Sodio cloruro (0,18% p/v) e glucosio (4% p/v) per infusione endovenosa.

Sodio cloruro (0,45% p/v) e glucosio (2,5% p/v) per infusione endovenosa.

Tuttavia, poiché il prodotto non contiene conservanti antimicrobici, la diluizione deve essere effettuata immediatamente prima dell'utilizzo, altrimenti deve essere conservata come indicato al paragrafo 6.3.

Cisatracúrio Combino Pharm ha dimostrato di essere compatibile con i seguenti farmaci comunemente usati in ambito perioperatorio, miscelati in condizioni che simulino la somministrazione in infusione endovenosa mediante un dispositivo di iniezione a Y: alfentanil cloridrato, droperidolo, fentanil citrato, midazolam cloridrato e sufentanil citrato. Quando oltre a Cisatracúrio Combino Pharm vengono somministrati altri farmaci attraverso lo stesso ago o cannula, si raccomanda di far defluire ciascun farmaco con un volume adeguato di una soluzione endovenosa idonea, per esempio sodio cloruro (0,9% p/v) soluzione per infusione.

Come per altri farmaci somministrati per via endovenosa, se come sede di iniezione si sceglie una vena di piccolo calibro, si deve far defluire Cisatracúrio Combino Pharm attraverso la vena stessa con una soluzione endovenosa idonea, per esempio sodio cloruro (0,9% p/v) soluzione endovenosa per infusione.

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

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

Combino Pharm Portugal, Unipessoal, Lda.  
Lagoas Park. Edificio 8, piso 0  
2740-268 Porto Salvo  
Portogallo

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

AIC n. 041651011 "2 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE" 5 FLACONCINI VETRO DA 5 ML  
AIC n. 041651023 "2 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE" 5 FLACONCINI VETRO DA 10 ML  
AIC n. 041651035 "5 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE" 1 FLACONCINO VETRO DA 30 ML

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

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**