

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cisatracurio Accord 2 mg/ml Soluzione iniettabile/per infusione

Cisatracurio Accord 5 mg/ml Soluzione iniettabile/per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cisatracurio Accord 2 mg: 1 ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 2,68 mg di cisatracurio besilato equivalente a 2 mg di cisatracurio

- Un flaconcino da 2,5 ml contiene 5 mg di cisatracurio
- Un flaconcino da 5 ml contiene 10 mg di cisatracurio
- Un flaconcino da 10 ml contiene 20 mg di cisatracurio
- Un flaconcino da 25 ml contiene 50 mg di cisatracurio

Cisatracurio Accord 5 mg: 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 contiene 150 mg di cisatracurio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/per infusione.

Soluzione limpida da incolore a giallo pallido o giallo verdastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

L'uso di Cisatracurio Accord è indicato durante procedure chirurgiche e altre procedure negli adulti e nei bambini di età uguale o superiore a 1 mese. L'uso di Cisatracurio Accord è inoltre indicato negli adulti che richiedono terapia intensiva. Cisatracurio Accord può essere utilizzato in aggiunta all'anestesia generale o alla sedazione in unità di terapia intensiva (UTI) per rilasciare la muscolatura scheletrica e facilitare l'intubazione tracheale e la ventilazione meccanica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Cisatracurio Accord 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.

E' da sottolineare che Cisatracurio Accord non deve essere mescolato nella stessa siringa o somministrato simultaneamente attraverso lo stesso ago con un'emulsione iniettabile di propofol o con soluzioni alcaline come tiopentone sodico (vedere paragrafo 6.2).

Questo medicinale non contiene conservanti antimicrobici ed è destinato all'uso in un singolo paziente.

Raccomandazione per il monitoraggio

Come per gli altri agenti bloccanti neuromuscolari, si raccomanda il monitoraggio della funzione neuromuscolare durante l'uso di Cisatracurio Accord al fine di personalizzare il dosaggio necessario.

Uso mediante iniezione endovenosa in bolo

Dosaggio negli adulti

Intubazione Tracheale. La dose raccomandata di Cisatracurio Accord 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 Cisatracurio Accord a seguito dell'induzione dell'anestesia con propofol.

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

La tabella 1 riassume i dati medi di farmacodinamica seguenti alla somministrazione di Cisatracurio Accord 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.

Tabella 1: Dati medi di farmacodinamica in seguito a una serie di dosi di Cisatracurio Accord

Dose iniziale di Cisatracurio Accord mg/kg (peso corporeo)	Tipo di anestesia	Tempo (min) per la soppressione del 90% di T ₁ *	Tempo (min) alla massima soppressione del T ₁ *	Tempo (min) per il recupero spontaneo del 25% di T ₁ *
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 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 estendere la durata dell'efficacia clinica di una dose iniziale di Cisatracurio Accord fino al 15%.

Mantenimento. Il blocco neuromuscolare può essere prolungato con dosi di mantenimento di Cisatracurio Accord. 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 Cisatracurio Accord 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 Cisatracurio Accord è prontamente 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 4 e 9 minuti, in seguito alla somministrazione dell'agente antagonista con una media di recupero del T_1 intorno al 10%.

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 Cisatracurio Accord è 0,15 mg/kg (di peso corporeo) somministrata rapidamente in 5-10 secondi. Questa dose produce condizioni da buone ad eccellenti per l'intubazione tracheale nei 120 secondi successivi all'iniezione di Cisatracurio Accord. I dati di farmacodinamica relativi a questa dose sono presentati nelle Tabelle 2, 3 e 4.

Cisatracurio Accord non è stato valutato per l'intubazione nella Classe dei pazienti pediatrici III-IV ASA. Esistono dati limitati sull'uso di Cisatracurio Accord in pazienti pediatrici al di sotto dei 2 anni di età sottoposti ad interventi chirurgici di lunga durata o di maggiore entità.

Nei pazienti pediatrici di età compresa tra 1 mese e 12 anni, Cisatracurio Accord 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. Sono state osservate lievi differenze nel profilo farmacodinamico tra le fasce di età da 1 a 11 mesi e da 1 a 12 anni, come riportato in sintesi nelle Tabelle 2 e 3.

Tabella 2: Pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 11 mesi

Dose di Cisatracurio mg/kg (peso corporeo)	Tipo di anestesia	Tempo (min) per la soppressione del 90%	Tempo (min) per la soppressione massima	Tempo (min) per il recupero spontaneo del 25% di T_1
0,15	Alotano	1,4	2,0	52
0,15	Oppioide	1,4	1,9	47

Tabella 3: Pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 12 anni

Dose di Cisatracurio mg/kg (peso corporeo)	Tipo di anestesia	Tempo (min) per la soppressione del 90%	Tempo (min) per la soppressione massima	Tempo (min) per il recupero spontaneo del 25% di T_1
0,15	Alotano	2,3	3,0	43
0,15	Oppioide	2,6	3,6	38

Quando Cisatracurio Accord non è necessario 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 pediatrici di età compresa tra i 2 e 12 anni sono presentati nella Tabella 4:

Tabella 4: Pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 12 anni

Dose di Cisatracurio mg/kg (peso corporeo)	Tipo di anestesia	Tempo (min) per la soppressione del 90%	Tempo (min) per la soppressione massima	Tempo (min) per il recupero spontaneo del 25% di T ₁
0,08	Alotano	1,7	2,5	31
0,1	Oppioide	1,7	2,8	28

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

L'alotano può prolungare la durata clinicamente efficace di una dose di Cisatracurio Accord fino al 20%. Non sono disponibili informazioni sull'impiego di Cisatracurio Accord 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 Cisatracurio Accord.

Mantenimento (pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 12 anni). Il blocco neuromuscolare può essere prolungato con dosi di mantenimento di Cisatracurio Accord. 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 Cisatracurio Accord 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 Cisatracurio Accord è prontamente reversibile con dosi standard di agenti anticolinesterasici. I tempi medi del recupero dal 25 al 75% e del pieno recupero clinico (rapporto T₄:T₁ ≥0,7) sono rispettivamente di circa 2 e 5 minuti in seguito alla somministrazione dell'agente antagonista con una media di recupero del T₁ intorno al 13%.

Uso 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 infusione di Cisatracurio Accord. Una velocità di infusione iniziale di 3 µg/kg (di peso corporeo)/min (0,18mg/kg/ora) è raccomandata per riportare la soppressione del T₁ 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 Cisatracurio Accord viene 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 Tabella 5 fornisce delle linee guida per la somministrazione di Cisatracurio Accord non diluito.

Tabella 5: Velocità di infusione di Cisatracurio Accord 2 mg/ml soluzione iniettabile

Peso corporeo del paziente (kg)	Dose (µg/kg/min)				Velocità di infusione
	1,0	1,5	2,0	3,0	
20	0,6	0,9	1,2	1,8	ml/ora
70	2,1	3,2	4,2	6,3	ml/ora
100	3,0	4,5	6,0	9,0	ml/ora

L'infusione continua a velocità costante di Cisatracurio Accord non è associata a incremento o riduzione progressivi dell'effetto bloccante neuromuscolare.

Dopo la sospensione dell'infusione di Cisatracurio Accord, 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 Cisatracurio Accord 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 il 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 della funzionalità renale

Non sono necessarie modifiche del dosaggio per i pazienti con insufficienza renale. In questi pazienti il 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 della funzionalità epatica

Non sono necessarie modifiche del dosaggio per i pazienti con patologia epatica terminale. In questi pazienti il 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 malattia 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 (CABG), Cisatracurio Accord non è stato associato ad effetti cardiovascolari clinicamente significativi alle dosi studiate (fino a 0,4 mg/kg (8x ED₉₅ inclusi). Tuttavia, esistono dati limitati per dosi superiori a 0,3 mg/kg in questa popolazione di pazienti.

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

Dosaggio nei pazienti in Unità di Terapia Intensiva (UTI)

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

Una velocità iniziale di infusione di Cisatracurio Accord 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)].

La Tabella 6 fornisce le linee guida per la somministrazione di Cisatracurio Accord 5 mg/ml soluzione iniettabile non diluito.

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.

Tabella 6: Velocità di infusione di Cisatracurio Accord 5mg/ml soluzione iniettabile

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 Cisatracurio Accord nei pazienti ricoverati in UTI è indipendente dalla durata dell'infusione.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Questo medicinale 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

Il cisatracurio paralizza i muscoli respiratori e altri muscoli scheletrici, ma non ha alcun effetto noto sulla coscienza o sulla soglia del dolore. Cisatracurio Accord 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 della ventilazione polmonare e idonea ossigenazione arteriosa.

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

Il cisatracurio non ha significative proprietà bloccanti vagolitiche o gangliari. Di conseguenza, Cisatracurio Accord 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 mostrato 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 Cisatracurio Accord.

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 informazioni disponibili sull'impiego di questo medicinale nei neonati di età inferiore a un mese, in quanto non è stato studiato in questa popolazione di pazienti.

Il cisatracurio non è stato analizzato in pazienti con anamnesi di ipertermia maligna. Gli studi sui 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 in queste condizioni può essere significativamente ridotta.

Il 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 Accord a questi pazienti.

Cisatracurio Accord 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 presso UTI a seguito di infusione prolungata di atracurio.

Coerentemente con la ridotta velocità di infusione prevista per il 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 di 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). Non è stata stabilita una relazione causale con la laudanosina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed 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:

Un aumento dell'effetto si osserva con agenti anestetici come enflurano, isoflurano, alotano (vedere paragrafo 4.2) e ketamina, con altri agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti o altri farmaci come gli antibiotici (inclusi aminoglicosidi, polimixina, spectinomocina, tetracicline, lincomicina e clindamicina), con farmaci antiaritmici (inclusi propanololo, calcio-antagonisti, lignocaina, procainamide e chinidina), con diuretici (inclusi furosemide e probabilmente tiazidi, mannitolo e acetazolamide), con sali di magnesio e di litio e con farmaci bloccanti gangliari (trimetafano, esametonio).

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, alcuni 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.

Effetto ridotto

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

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.

Assenza di effetto

La precedente somministrazione di suxametonio non ha effetti sulla durata del blocco neuromuscolare seguente a dosi in bolo di Cisatracurio Accord o sulla velocità di infusione necessarie.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati sull'utilizzo del 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 potenziale rischio per l'uomo.

Cisatracurio Accord non deve essere usato in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se il cisatracurio o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno umano. Non si può escludere un rischio per i lattanti. A causa della breve emivita, si prevede che non vi sia alcun effetto sul lattante se la madre riprende l'allattamento dopo la scomparsa degli effetti della sostanza. Per precauzione, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento e per almeno 24 ore dopo la somministrazione di questo medicinale.

Fertilità

Non sono stati eseguiti studi sulla fertilità.

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

Questa precauzione non è rilevante per l'uso di Cisatracurio Accord. Cisatracurio Accord sarà sempre utilizzato in associazione a un anestetico generale e quindi sono valide le consuete precauzioni relative allo svolgimento di attività dopo anestesia generale.

4.8 Effetti indesiderati

Per determinare la frequenza di effetti indesiderati da molto comuni a non comuni sono stati utilizzati dati provenienti dall'insieme degli studi clinici interni.

Dati degli Studi Clinici

Classificazione per Sistemi e Organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, <1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, <1/100)	Raro (≥ 1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)
Patologie cardiache		Bradycardia			
Patologie vascolari		Ipotensione	Arrossamento cutaneo		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Broncospasmo		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea		

Dati di Post-commercializzazione

Classificazione per Sistemi e Organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, <1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, <1/100)	Raro (≥ 1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)
Disturbi del sistema immunitario					Reazione anafilattica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo					Miopia, debolezza muscolare

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 ai quali è stato somministrato cisatracurio in associazione a uno o più agenti anestetici.

Sono stati segnalati alcuni casi di debolezza muscolare e/o miopia 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 non frequentemente in associazione a cisatracurio e non è stata stabilita una relazione causale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

Il principale segno di sovradosaggio con questo medicinale è rappresentato dalla paralisi muscolare prolungata e le relative conseguenze.

Trattamento

E' 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 poichè Cisatracurio Accord 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Meccanismo di azione

Cisatracurio è un agente bloccante neuromuscolare, Codice ATC: M03AC11.

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

Effetti farmacodinamici

Gli studi clinici sull'uomo indicano che Cisatracurio Accord non è associato a rilascio di istamina dose-dipendente anche fino a dosi pari a 8 x ED₉₅.

Il cisatracurio si lega ai recettori colinergici sulla placca terminale motoria per opporsi all'azione dell'acetilcolina, e ciò induce un blocco competitivo della trasmissione neuromuscolare. Questa azione è facilmente antagonizzata dagli agenti anticolinesterasici come la neostigmina o l'edrofonio.

La ED₉₅ (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 ED₉₅ del cisatracurio nei bambini durante anestesia con alotano è 0,04 mg/kg.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Biotrasformazione/Eliminazione

Il cisatracurio viene degradato in laudanosina e nel metabolita monoquaternario acrilato attraverso il meccanismo di eliminazione di Hofmann (un 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 ED₉₅).

Modelli di farmacocinetica sulla popolazione confermano e ampliano questo valore fino a 0,4 mg/kg (8 x ED₉₅). I parametri farmacocinetici in seguito a dosi di 0,1 e 0,2 mg/kg di Cisatracurio Accord somministrato a pazienti chirurgici adulti sani sono riassunti nella tabella seguente:

Parametro	Intervallo di valori medi
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 adulti anziani e giovani. Anche il profilo del recupero rimane invariato.

Farmacocinetica nei pazienti con compromissione della funzionalità 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 Accord 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 al profilo dopo iniezione in bolo singolo.

Farmacocinetica nei pazienti in Unità di Terapia Intensiva (UTI)

La farmacocinetica del cisatracurio nei pazienti ricoverati presso 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 paragrafo 4.9.

Tossicità subacuta

Studi con somministrazione ripetuta per tre settimane nel cane e nella scimmia 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* condotto nel ratto 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 nel ratto non hanno evidenziato effetti avversi del cisatracurio sullo sviluppo fetale.

Tollerabilità locale

Il risultato di uno studio sulla somministrazione per via intra-arteriosa nel coniglio ha mostrato che l'iniezione di Cisatracurio Accord è ben tollerata e non sono stati osservati cambiamenti correlati al farmaco.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

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

Pertanto, si raccomanda di non usare Ringer lattato iniettabile e la soluzione iniettabile Ringer lattato e destrosio al 5% come diluenti per la preparazione di soluzioni per infusione di Cisatracurio Accord.

Poichè Cisatracurio Accord è stabile solo in soluzioni acide, non deve essere mescolato nella stessa siringa o somministrato simultaneamente attraverso lo stesso ago con soluzioni alcaline ad esempio tiopentone sodico. Esso non è compatibile con emulsione iniettabile di ketorolac trometamolo o propofol.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità prima della diluizione: 24 mesi.

Periodo di validità dopo la diluizione: la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per almeno 24 ore a 5°C e 25°C alle concentrazioni di 0,1 e 2 mg/ml in sacche per infusione in PVC e non in PVC (vedere paragrafo 6.6 "Istruzioni per l'uso/la manipolazione").

Dal un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso rientrano nella 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

Flaconcini in vetro trasparente di tipo I con tappo in gomma e capsula di chiusura a strappo in alluminio.

Cisatracurio Accord 2 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione:

- Il flaconcino da 2,5 ml contiene 5 mg di cisatracurio (come cisatracurio besilato) e viene fornito in confezioni da 1 e 5 flaconcini
- Il flaconcino da 5 ml contiene 10 mg di cisatracurio (come cisatracurio besilato) e viene fornito in confezioni da 1 e 5 flaconcini
- Il flaconcino da 10 ml contiene 20 mg di cisatracurio (come cisatracurio besilato) e viene fornito in confezioni da 1 e 5 flaconcini
- Il flaconcino da 25 ml contiene 50 mg di cisatracurio (come cisatracurio besilato) e viene fornito in confezioni da 1 e 2 flaconcini

Cisatracurio Accord 5 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione:

- Il flaconcino da 30 ml contiene 150 mg di cisatracurio (come cisatracurio besilato) e viene fornito in confezioni da 1 e 5 flaconcini

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo prodotto è esclusivamente monouso.

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 alterato o se il contenitore è danneggiato.

Cisatracurio Accord 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 in PVC sia in non-PVC:

- Cloruro di sodio (0,9% p/v) per infusione endovenosa.
- Glucosio (5% p/v) per infusione endovenosa.
- Cloruro di sodio (0,18% p/v) e Glucosio (4% p/v) per infusione endovenosa.
- Cloruro di sodio (0,45% p/v) e Glucosio (2,5% p/v) per infusione endovenosa.

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

Tuttavia, poichè 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.

Cisatracurio Accord 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 Cisatracurio Accord 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 cloruro di sodio (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 Cisatracurio Accord attraverso la vena stessa con una soluzione endovenosa idonea, per esempio cloruro di sodio (0,9% p/v) soluzione endovenosa per infusione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

043234018 - "2 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione" 1 flaconcino in vetro da 2,5 ml

043234020 - "2 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione" 5 flaconcini in vetro da 2,5 ml

043234032 - "2 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione" 1 flaconcino in vetro da 5 ml

043234044 - "2 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione" 5 flaconcini in vetro da 5 ml

043234057 - "2 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione" 1 flaconcino in vetro da 10 ml

043234069 - "2 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione" 5 flaconcini in vetro da 10 ml

043234071 - "2 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione" 1 flaconcino in vetro da 25 ml

043234083 - "2 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione" 2 flaconcini in vetro da 25 ml

043234095 - "5 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione" 1 flaconcino in vetro da 30 ml

043234107 - "5 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione" 5 flaconcini in vetro da 30 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

29 Settembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco