

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cisatracurio Kalceks 2 mg/mL soluzione iniettabile/per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione contiene 2 mg di cisatracurio (come cisatracurio besilato).

Ogni fiala da 2,5 mL contiene 5 mg di cisatracurio.

Ogni fiala da 5 mL contiene 10 mg di cisatracurio.

Ogni fiala da 10 mL contiene 20 mg di cisatracurio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/per infusione

Soluzione limpida, incolore o giallastra, priva di particelle visibili.

pH della soluzione 3,0 –3,8

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cisatracurio Kalceks è indicato per l'uso nelle procedure chirurgiche e di altro tipo, in adulti e bambini di 1 mese di età e oltre. E' indicato l'utilizzo anche negli adulti che richiedono terapia intensiva.

Cisatracurio Kalceks può essere usato in aggiunta all'anestesia generale, o alla sedazione in unità di terapia intensiva (UTI), per rilassare la muscolatura scheletrica e agevolare l'intubazione tracheale e la ventilazione meccanica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Cisatracurio deve essere somministrato esclusivamente da sotto la loro supervisione di anestesisti o da altri medici che hanno familiarità con l'uso e l'attività dei bloccanti neuromuscolari. Devono essere disponibili presidi per l'intubazione tracheale e il mantenimento della ventilazione polmonare e di un'adeguata ossigenazione arteriosa.

Cisatracurio Kalceks non deve essere miscelato nella stessa siringa o somministrato contemporaneamente attraverso lo stesso ago con emulsione iniettabile di propofol o con soluzioni alcaline, come tiopental sodico (vedere paragrafo 6.2).

Cisatracurio Kalceks non contiene conservanti antimicrobici ed è monouso per il singolo paziente.

Raccomandazione di monitoraggio

Come per altri bloccanti neuromuscolari, si raccomanda di monitorare la funzione neuromuscolare durante l'uso di cisatracurio, al fine di personalizzare la posologia.

Posologia

- **Uso mediante iniezione endovenosa in bolo**

Posologia negli adulti

Intubazione tracheale

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

Dosi più elevate riducono il tempo all'insorgenza del blocco neuromuscolare.

La tabella seguente riassume i dati farmacodinamici medi rilevati quando cisatracurio è stato somministrato a dosi comprese tra 0,1 e 0,4 mg/kg (di peso corporeo) a pazienti adulti sani, durante l'anestesia con oppioidi (tiopental/fentanil/midazolam) o propofol.

Tabella 1 Dati farmacodinamici medi dopo un intervallo di dosi di cisatracurio

Dose iniziale mg/kg (di peso corporeo)	Anestetico di base	Tempo alla soppressione del 90% di T1* (minuti)	Tempo alla massima soppressione di T1* (minuti)	Tempo al recupero spontaneo del 25% di T1* (minuti)
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 (*single twitch*) e primo componente della risposta di una serie di quattro (*train of four*) del muscolo adduttore del pollice in seguito a stimolazione elettrica sopramassimale del nervo ulnare.

L'anestesia con enflurano o isoflurano può prolungare la durata dell'efficacia clinica di una dose iniziale di cisatracurio anche del 15%.

Mantenimento

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

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

Recupero spontaneo

Una volta iniziato il recupero spontaneo dal blocco neuromuscolare, la sua velocità è indipendente dalla dose di cisatracurio somministrata. Durante l'anestesia con oppioidi o 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 conseguente alla somministrazione di cisatracurio è facilmente reversibile con dosi standard di agenti anticolinesterasici. I tempi medi per il recupero dal 25 al 75% e per il pieno recupero clinico (rapporto T4:T1 $\geq 0,7$) sono rispettivamente di circa 4 e 9 minuti, in seguito alla somministrazione dell'agente antagonista, con un recupero medio di T1 del 10%.

Posologia nei pazienti pediatrici

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

Come per gli adulti, la dose di cisatracurio raccomandata per l'intubazione è 0,15 mg/kg (di peso corporeo), somministrata rapidamente nell'arco di 5 –10 secondi. Questa dose produce condizioni da buone a eccellenti per l'intubazione tracheale 120 secondi dopo l'iniezione di cisatracurio. I dati di farmacodinamica per questa dose sono presentati nelle tabelle seguenti (Tabella 2, Tabella 3 e Tabella 4).

Cisatracurio non è stato valutato per l'intubazione nei pazienti pediatrici in Classe ASA III –IV. Sono disponibili dati limitati sull'uso di cisatracurio in pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni sottoposti a interventi chirurgici di una certa importanza o di lunga durata.

Nei pazienti pediatrici di età compresa tra 1 mese e 12 anni, cisatracurio ha una durata di efficacia clinica più breve e un profilo di recupero spontaneo più rapido rispetto a quanto osservato negli adulti in condizioni di anestesia 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 sintetizzato nella Tabella 2 e nella Tabella 3.

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

Dose di cisatracurio mg/kg (di peso corporeo)	Anestetico di base	Tempo alla soppressione del 90% (minuti)	Tempo alla massima soppressione (minuti)	Tempo al recupero spontaneo del 25% di T1 (minuti)
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 (di peso corporeo)	Anestetico di base	Tempo alla soppressione del 90% (minuti)	Tempo alla massima soppressione (minuti)	Tempo al recupero spontaneo del 25% di T1 (minuti)
0,15	Alotano	2,3	3,0	43
0,15	Oppioide	2,6	3,6	38

Quando cisatracurio 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 (di peso corporeo)	Anestetico di base	Tempo alla soppressione del 90% (minuti)	Tempo alla massima soppressione (minuti)	Tempo al recupero spontaneo del 25% di T1 (minuti)
0,08	Alotano	1,7	2,5	31
0,1	Oppioide	1,7	2,8	28

La somministrazione di cisatracurio dopo suxametonio non è stata studiata nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.5).

È prevedibile che alotano prolunghi la durata dell'efficacia clinica di una dose di cisatracurio fino al 20%. Non sono disponibili informazioni sull'impiego di cisatracurio nei bambini durante l'anestesia con altri anestetici fluorocarburi alogenati, ma è prevedibile che anche tali agenti 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 pediatrici di età compresa tra 2 e 12 anni, una dose di 0,02 mg/kg (di peso corporeo) protrae di circa 9 minuti il blocco neuromuscolare clinicamente efficace durante l'anestesia con alotano. 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 di età inferiore a 2 anni. Tuttavia, dati molto limitati derivanti da studi clinici condotti in pazienti pediatrici di età inferiore a 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 somministrata. Durante l'anestesia con oppioidi 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 conseguente alla somministrazione di cisatracurio è facilmente reversibile con dosi standard di agenti anticolinesterasici. I tempi medi per il recupero dal 25 al 75% e per il pieno recupero clinico (rapporto T4:T1 \geq 0,7) sono rispettivamente di circa 2 e 5 minuti, in seguito alla somministrazione dell'agente antagonista, con un recupero medio di T1 del 13%.

- **Uso mediante infusione endovenosa**

Posologia negli adulti e nei bambini da 2 a 12 anni di età

Il mantenimento del blocco neuromuscolare può essere ottenuto mediante infusione di Cisatracurio Kalceks.

Si raccomanda una velocità di infusione iniziale di 3 microgrammi/kg (di peso corporeo)/min (0,18 mg/kg/ora) per riportare la soppressione del T1 tra l'89 e il 99% dopo evidenze di recupero spontaneo. Dopo un periodo iniziale di stabilizzazione del blocco neuromuscolare, una velocità di 1–2 microgrammi/kg (di peso corporeo)/min (0,06–0,12 mg/kg/ora) deve essere adeguata a mantenere il blocco in questo intervallo nella maggior parte dei pazienti.

Una riduzione della velocità di infusione di una percentuale fino al 40% può essere necessaria se cisatracurio 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 seguente fornisce linee guida per la somministrazione di Cisatracurio Kalceks 2 mg/mL soluzione iniettabile/per infusione non diluito.

Tabella 5 Velocità di infusione di Cisatracurio Kalceks 2 mg/mL

Peso corporeo del paziente (kg)	Dose (μ g/kg/min)				Velocità 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 a un progressivo aumento o a una progressiva riduzione dell'effetto bloccante neuromuscolare.

Dopo la sospensione dell'infusione, il recupero spontaneo dal blocco neuromuscolare procede a una velocità paragonabile a quella osservata dopo la somministrazione di un singolo bolo.

- **Posologia nei pazienti in unità di terapia intensiva (UTI)**

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

Per i pazienti adulti in UTI si raccomanda una velocità di infusione iniziale di cisatracurio di 3 microgrammi/kg (di peso corporeo)/min (0,18 mg/kg/ora). La posologia può variare ampiamente tra i pazienti e può aumentare o diminuire con il tempo. Negli studi clinici la velocità media di infusione è stata di 3 microgrammi/kg/min [intervallo 0,5 –10,2 microgrammi/kg (di peso corporeo)/min (0,03 –0,6 mg/kg/ora)].

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

Il profilo del recupero dopo infusioni di cisatracurio nei pazienti in UTI è indipendente dalla durata dell'infusione.

Gruppi speciali di pazienti

Posologia nei pazienti anziani

Non sono necessarie modifiche della dose nei pazienti anziani. In questi pazienti, cisatracurio ha un profilo farmacodinamico simile a quello osservato nei pazienti adulti giovani ma, come per altri bloccanti neuromuscolari, l'insorgenza dell'azione può essere leggermente rallentata.

Posologia nei pazienti con compromissione renale

Non sono necessarie modifiche della dose nei pazienti con insufficienza renale. In questi pazienti, cisatracurio ha un profilo farmacodinamico simile a quello osservato nei pazienti con funzionalità renale nella norma, ma l'insorgenza dell'azione può essere leggermente rallentata.

Posologia nei pazienti con compromissione epatica

Non sono necessarie modifiche della dose nei pazienti con malattia epatica allo stadio terminale. In questi pazienti, cisatracurio ha un profilo farmacodinamico simile a quello osservato nei pazienti con funzionalità epatica nella norma, ma l'insorgenza dell'azione può essere leggermente accelerata.

Posologia nei pazienti con malattia cardiovascolare

Quando è stato somministrato mediante iniezione rapida in bolo (nell'arco di 5 –10 secondi) a pazienti adulti con grave patologia cardiovascolare (Classi I –III della New York Heart Association) sottoposti a bypass aorto-coronarico (CABG), cisatracurio non è stato associato ad effetti cardiovascolari clinicamente significativi a tutte le dosi studiate (fino a 0,4 mg/kg (8 volte l'ED₉₅) inclusi). Tuttavia, esistono dati limitati per dosi superiori a 0,3 mg/kg in questa popolazione di pazienti. Cisatracurio non è stato studiato nei bambini sottoposti a interventi di cardiocirurgia.

Posologia nei neonati (età inferiore a 1 mese)

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

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a cisatracurio, atracurio, acido benzensolfonico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Informazioni specifiche sul medicinale

Cisatracurio paralizza i muscoli respiratori così come altri muscoli scheletrici, ma non ha alcun effetto noto sulla coscienza o sulla soglia del dolore. Cisatracurio deve essere somministrato esclusivamente da anestesisti o altri medici esperti nell'uso e nell'azione dei bloccanti neuromuscolari, o sotto la loro supervisione. Devono essere disponibili presidi per l'intubazione tracheale e il mantenimento della ventilazione polmonare e di un'adeguata ossigenazione arteriosa.

È richiesta cautela quando si somministra cisatracurio a pazienti che hanno evidenziato ipersensibilità ad altri bloccanti neuromuscolari, poiché è stato segnalato un elevato tasso di sensibilità crociata (superiore al 50%) tra i bloccanti neuromuscolari (vedere paragrafo 4.3)

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

I pazienti affetti da miastenia grave e altre forme di patologie neuromuscolari hanno evidenziato un notevole aumento della sensibilità agli agenti bloccanti non depolarizzanti. In questi pazienti si raccomanda una dose iniziale non superiore a 0,02 mg/kg.

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

Non sono disponibili informazioni sull'uso 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 studiato in pazienti con anamnesi di ipertermia maligna. Gli studi condotti in suini predisposti a ipertermia maligna indicano che il cisatracurio non provoca tale sindrome.

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

Cisatracurio non è stato studiato in pazienti con ustioni; tuttavia, come per altri bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti, si deve considerare la possibilità di un incremento della dose richiesta e di una riduzione della durata di azione in caso di somministrazione di cisatracurio per via iniettabile a questi pazienti.

Cisatracurio Kalceks è una soluzione ipotonica e non deve essere utilizzato nella linea infusoriale di un'emotrasfusione.

Pazienti in unità di terapia intensiva (UTI)

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

Coerentemente con la ridotta velocità di infusione richiesta per cisatracurio, le concentrazioni plasmatiche di laudanosina sono circa un terzo di quelle osservate in seguito a infusione di atracurio.

Vi sono state rare segnalazioni di crisi convulsive in pazienti ricoverati in UTI dopo la somministrazione di atracurio e di altri agenti. Tali pazienti presentavano in genere una o più condizioni cliniche predisponenti a crisi convulsive (ad es. trauma cranico, encefalopatia ipossica, edema cerebrale, encefalite virale, uremia). Non è stata stabilita una relazione causale con laudanosina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Aumento dell'effetto:

- con agenti anestetici come enflurano, isoflurano, alotano (vedere paragrafo 4.2) e ketamina;
- con altri bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti;
- con altri farmaci come gli antibiotici (inclusi aminoglicosidi, polimixine, spectinomina, tetracicline, lincomicina e clindamicina);
- farmaci antiaritmici (inclusi propranololo, bloccanti dei canali del calcio, lidocaina, procainamide e chinidina);
- diuretici (inclusi furosemide ed eventualmente tiazidi, mannitolo e acetazolamide);
- sali di magnesio e di litio;
- farmaci bloccanti gangliari (trimetafano, esametonio).

Raramente, alcuni farmaci possono aggravare o rendere manifesta una miastenia grave latente o perfino indurre una sindrome miastenica; può derivarne un aumento della sensibilità ai bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti. Tali farmaci comprendono vari antibiotici, beta-bloccanti (propranololo, oxprenololo), farmaci antiaritmici (procainamide, chinidina), farmaci antireumatici (clorochina, D-penicillamina), trimetafano, clorpromazina, steroidi, fenitoina e litio.

La somministrazione di suxametonio per prolungare gli effetti dei bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti può provocare un blocco prolungato e complesso, che può essere difficilmente reversibile con gli anticolinesterasici.

Riduzione dell'effetto:

Una riduzione dell'effetto è stata osservata dopo una precedente somministrazione cronica di fenitoina o carbamazepina.

Il trattamento con anticolinesterasici, comunemente utilizzati nel trattamento della malattia di Alzheimer (ad es. donepezil), può abbreviare la durata e ridurre l'entità del blocco neuromuscolare con cisatracurio.

Assenza di effetto:

La precedente somministrazione di suxametonio non ha alcun effetto sulla durata del blocco neuromuscolare conseguente a dosi in bolo di cisatracurio né sulla velocità di infusione necessaria.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di cisatracurio in donne in gravidanza sono inadeguati. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare gli effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto e sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Cisatracurio Kalceks non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

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

Fertilità

Non sono stati effettuati studi sulla fertilità.

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

Questa precauzione non è pertinente per l'uso di Cisatracurio Kalceks. Cisatracurio sarà sempre utilizzato in associazione a un'anestesia generale e pertanto si applicano le consuete precauzioni relative allo svolgimento di attività dopo un'anestesia generale.

4.8 Effetti indesiderati

Per la classificazione della frequenza è stata utilizzata la convenzione seguente: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$).

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: Reazione anafilattica

Reazioni anafilattiche di vario grado di gravità sono state osservate in seguito alla somministrazione di bloccanti neuromuscolari. Molto raramente sono state segnalate reazioni anafilattiche gravi in pazienti ai quali è stato somministrato cisatracurio in associazione a uno o più agenti anestetici.

Patologie cardiache

Comune: Bradicardia

Patologie vascolari

Comune: Ipotensione

Non comune: Rossore 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 segnalati alcuni casi di debolezza muscolare e/o miopatia in seguito all'uso prolungato di miorilassanti in pazienti gravi ricoverati in UTI. La maggior parte dei pazienti era sottoposta a trattamento concomitante 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 all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

Si prevede che paralisi muscolare prolungata e relative conseguenze siano i principali segni di sovradosaggio con cisatracurio.

Gestione

È essenziale mantenere la ventilazione polmonare e l'ossigenazione arteriosa fino al ripristino di un'adeguata respirazione spontanea. Sarà necessaria una sedazione completa poiché cisatracurio non altera lo stato di coscienza. Il recupero può essere accelerato con la somministrazione di agenti anticolinesterasici non appena vi siano evidenze di recupero spontaneo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: miorilassanti, agenti ad azione periferica, altri composti ammoniacali quaternari, codice ATC: M03AC11

Cisatracurio è un rilassante muscoloscheletrico benzilisoquinolinico non depolarizzante, a durata d'azione intermedia, per somministrazione endovenosa.

Meccanismo d'azione

Gli studi clinici condotti nell'uomo indicano che cisatracurio non è associato a rilascio di istamina dose-dipendente anche fino a dosi pari a 8 volte l'ED₉₅.

Cisatracurio si lega ai recettori colinergici sulla placca motrice per antagonizzare l'azione dell'acetilcolina, portando così a un blocco competitivo della trasmissione neuromuscolare. Questa azione è facilmente reversibile con agenti anticolinesterasici, come neostigmina o edrofonio.

L'ED₉₅ (dose necessaria per produrre una depressione del 95% della risposta di contrazione del muscolo adduttore del pollice alla stimolazione del nervo ulnare) di cisatracurio è stimata in 0,05 mg/kg di peso corporeo durante l'anestesia con oppioidi (tiopental/fentanil/midazolam)

L'ED₉₅ di cisatracurio nei bambini durante l'anestesia con alotano è 0,04 mg/kg.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Biotrasformazione/eliminazione

Cisatracurio subisce una degradazione nell'organismo, a pH e temperatura fisiologici, attraverso il meccanismo di eliminazione di Hofmann (un processo chimico) formando laudanosina e il metabolita acrilato monoquaternario. L'acrilato monoquaternario è idrolizzato da esterasi plasmatiche aspecifiche e forma il metabolita alcol monoquaternario. L'eliminazione di cisatracurio è prevalentemente organo-indipendente, ma fegato e reni rappresentano le principali vie per la clearance dei suoi metaboliti.

Questi metaboliti non possiedono attività bloccante neuromuscolare.

Farmacocinetica nei pazienti adulti

La farmacocinetica non compartimentale di cisatracurio è indipendente dalla dose nell'intervallo studiato (da 0,1 a 0,2 mg/kg, ossia da 2 a 4 volte l'ED₉₅).

Modelli di farmacocinetica di popolazione confermano ed estendono questi risultati fino a 0,4 mg/kg (8 volte l'ED₉₅). I parametri farmacocinetici osservati in seguito a dosi di 0,1 e 0,2 mg/kg di cisatracurio somministrate a pazienti chirurgici adulti sani sono riassunti nella tabella seguente:

Parametro	Intervallo di valori medi
Clearance	da 4,7 a 5,7 mL/min/kg
Volume di distribuzione allo <i>steady state</i>	da 121 a 161 mL/kg
Emivita di eliminazione	da 22 a 29 min

Farmacocinetica nei pazienti anziani

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

Farmacocinetica nei pazienti con compromissione renale/epatica

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

Farmacocinetica durante le infusioni

La farmacocinetica di cisatracurio dopo la somministrazione per infusione è simile a quella osservata dopo l'iniezione in bolo singolo. Il profilo del recupero dopo l'infusione di cisatracurio è indipendente dalla durata dell'infusione ed è simile a quello rilevato dopo iniezione in bolo singolo.

Farmacocinetica nei pazienti in unità di terapia intensiva (UTI)

La farmacocinetica di cisatracurio nei pazienti in UTI sottoposti a infusioni prolungate è simile a quella osservata nei pazienti adulti chirurgici sani a cui sono state somministrate infusioni o iniezioni in bolo singolo. Il profilo del recupero dopo infusioni di cisatracurio nei pazienti in UTI è indipendente dalla durata dell'infusione.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Per i sintomi di 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 di mutagenicità microbica *in vitro* a concentrazioni fino a 5000 microgrammi/piastra.

In uno studio citogenetico *in vivo* condotto nel ratto non sono state osservate anomalie cromosomiche significative a dosi s.c. fino a 4 mg/kg. 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 mutagenicità per un farmaco utilizzato non frequentemente e/o per brevi periodi è di rilevanza clinica discutibile.

Cancerogenicità

Non sono stati effettuati studi di cancerogenicità.

Tossicologia della riproduzione

Non sono stati effettuati studi sulla fertilità. Gli studi sulla riproduzione condotti nel ratto non hanno rilevato effetti avversi di cisatracurio sullo sviluppo fetale.

Tollerabilità locale

Il risultato di uno studio con somministrazione intra-arteriosa nel coniglio ha dimostrato che l'iniezione di cisatracurio è ben tollerata, senza alterazioni correlate al farmaco osservate.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido benzensolfonico (per l'aggiustamento del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

Poiché cisatracurio è stabile solo in soluzioni acide, non deve essere miscelato nella stessa siringa o somministrato contemporaneamente attraverso lo stesso ago con soluzioni alcaline (ad es. tiopental sodico).

Non è compatibile con emulsione iniettabile di ketorolac trometamolo o propofol.

6.3 Periodo di validità

Fiala integra: 18 mesi

Periodo di validità dopo la diluizione:

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura di 2 –8°C e di 25°C (vedere paragrafo 6.6).

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura/diluizione non precluda il rischio di contaminazione microbica, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se il medicinale non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C –8°C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

2,5 mL, 5 mL o 10 mL di soluzione in fiale di vetro incolore di tipo I, con sistema di prerottura OPC.

Le fiale sono contrassegnate da uno specifico codice colore ad anello per ciascun volume.

Cinque fiale sono inserite in un involucro di PVC. L'involucro è inserito in una scatola di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Solo monouso.

Dopo l'apertura della fiala, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente.

Il medicinale deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso e non deve essere utilizzato se vi sono segni visibili di deterioramento (ad es. particelle).

Cisatracurio Kalceks diluito è stabile dal punto di vista fisico e chimico per almeno 24 ore a temperature di 2 –8°C e 25°C, a concentrazioni di 0,1 mg/mL nei seguenti liquidi per infusione, quando è a contatto con siringhe di polipropilene o policarbonato, tubi di polietilene o PVC e sacche per infusione di polipropilene o PVC:

- soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%);
- soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/mL (5%);
- soluzione iniettabile di sodio cloruro 1,8 mg/mL (0,18%) e glucosio 40 mg/mL (4%);
- soluzione iniettabile di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45%) e glucosio 25 mg/mL (2,5%).

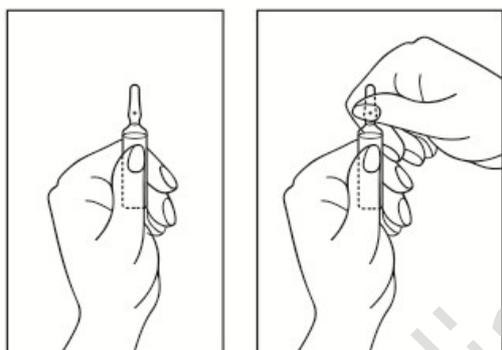
Cisatracurio si è dimostrato compatibile con i seguenti farmaci perioperatori di uso comune, quando sono miscelati in condizioni che simulano la somministrazione in un'infusione endovenosa in corso tramite un port di iniezione a Y: alfentanil, cloridrato, droperidolo, fentanil citrato, midazolam cloridrato e sufentanil citrato.

Qualora altri farmaci siano somministrati attraverso lo stesso ago o la stessa cannula di cisatracurio, si raccomanda di eliminare il farmaco facendo defluire un adeguato volume di liquido endovenoso idoneo, ad es. soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

Come per altri farmaci somministrati per via endovenosa, quando si sceglie come sede dell'iniezione una piccola vena, si deve far defluire cisatracurio attraverso la vena stessa con un adeguato volume di liquido endovenoso idoneo, ad es. soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

Istruzioni per l'apertura della fiala:

- 1) Girare la fiala con la punta colorata verso l'alto. Se è presente della soluzione nella parte superiore della fiala, picchiettare delicatamente con il dito per portare tutta la soluzione nella parte inferiore della fiala.
- 2) Usare entrambe le mani per l'apertura; tenendo la parte inferiore della fiala in una mano, con l'altra mano rompere la parte superiore della fiala in direzione opposta al punto colorato (vedere le figure di seguito).



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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AS KALCEKS
Krustpils iela 53, Rīga, LV –1057, Lettonia
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

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

047130012 - "2 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE" 5 FIALE IN VETRO DA 2,5 ML

047130024 - "2 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE" 5 FIALE IN VETRO DA 5 ML

047130036 - "2 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE" 5 FIALE IN VETRO DA 10 ML

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco