

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cisatracurium Kabi, 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań/do infuzji zawiera 2 mg cisatracurium, w postaci 2,68 mg cisatracuriowego bezylanu.

Jedna ampułka z 2,5 ml roztworu do wstrzykiwań/do infuzji zawiera 5 mg cisatracurium w postaci 6,7 mg cisatracuriowego bezylanu.

Jedna ampułka z 5 ml roztworu do wstrzykiwań/do infuzji zawiera 10 mg cisatracurium w postaci 13,4 mg cisatracuriowego bezylanu.

Jedna ampułka z 10 ml roztworu do wstrzykiwań/do infuzji zawiera 20 mg cisatracurium w postaci 26,8 mg cisatracuriowego bezylanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego lub zielonożółtego roztwór o pH 3,0-3,8.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**4.1 Wskazania do stosowania**

Cisatracurium Kabi jest wskazany do stosowania w zabiegach chirurgicznych i innych rodzajach zabiegów oraz intensywnej terapii u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 1 miesiąca. Może być stosowany w terapii uzupełniającej podczas znieczulenia ogólnego lub z lekami uspokajającymi w Oddziałach Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM) w celu zwiotczenia mięśni szkieletowych oraz ułatwienia stosowania intubacji dotchawiczej i wentylacji kontrolowanej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Cisatracurium Kabi może być podawany wyłącznie przez anestezjologa lub lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków wywołujących blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego lub pod ich nadzorem, w warunkach umożliwiających wykonanie intubacji dotchawiczej, zastosowanie wentylacji kontrolowanej oraz odpowiednie wysycenie krwi tętniczej tlenem. Podczas podawania produktu leczniczego Cisatracurium Kabi zaleca się monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w celu indywidualnego dostosowania dawki.

Dawkowanie

- **Podanie we wstrzyknięciach dożylnych**

Dawkowanie u dorosłych**Intubacja dotchawicza**

Zalecana dawka produktu leczniczego Cisatracurium Kabi stosowanego podczas intubacji u dorosłych pacjentów wynosi 0,15 mg/kg mc. Ta dawka stwarza bardzo dobre warunki do intubacji dotchawiczej

po upływie 120 sekund od podania produktu leczniczego Cisatrakurium Kabi, po indukcji znieczulenia propofolem.

Większe dawki skracają czas rozpoczęcia bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Poniższa tabela przedstawia średnie wartości danych farmakodynamicznych dla cisatrakurium podanego w dawkach 0,1-0,4 mg/kg mc. zdrowym, dorosłym pacjentom podczas znieczulenia opioidami (tiopental/fentanyl/midazolam) lub propofolem.

Początkowa dawka cisatrakurium (mg/kg mc.)	Rodzaj znieczulenia	Czas do 90% zniesienia T ₁ * (min)	Czas do maksymalnego zniesienia T ₁ * (min)	Czas do 25% samoistnego powrotu T ₁ * (min)
0,1	Opioid	3,4	4,8	45
0,15	Propofol	2,6	3,5	55
0,2	Opioid	2,4	2,9	65
0,4	Opioid	1,5	1,9	91

* T₁ Pojedyncza odpowiedź skurczowa, a także pierwsza składowa odpowiedzi mięśnia przywodziciela kciuka na ciąg czterech bodźców wywołana supramaksymalną stymulacją elektryczną nerwu łokciowego.

Znieczulenie enfluranem lub izofluranem może wydłużyć czas skutecznego klinicznie działania początkowej dawki produktu leczniczego Cisatrakurium Kabi nawet o 15%.

Podtrzymanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego

Blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego można przedłużyć stosując podtrzymujące dawki cisatrakurium. Dawka 0,03 mg/kg mc. podana podczas znieczulania opioidami lub propofolem przedłuża o około 20 minut klinicznie skuteczny blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Stosowanie kolejnych dawek podtrzymujących nie wydłuża czasu ich działania.

Samoistne ustępowanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego

Szybkość samoistnego ustępowania bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego jest niezależna od wielkości podanej dawki produktu leczniczego Cisatrakurium Kabi. Podczas znieczulania opioidami lub propofolem średni czas ustępowania od 25% do 75% i od 5% do 95% bloku wynosi odpowiednio 13 i 30 minut.

Odwracanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego

Blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołany przez cisatrakurium można łatwo odwrócić podając standardowe dawki inhibitorów acetylocholinoesterazy. Po podaniu leku powodującego odwrócenie bloku w momencie powrotu średnio 10% odpowiedzi T₁, średni czas ustępowania od 25% do 75% bloku oraz do pełnego ustąpienia klinicznych objawów bloku (T₄: T₁ ≥ 0,7) wynosi odpowiednio 4 i 9 minut.

Dawkowanie u dzieci

Intubacja dotchawicza (dzieci w wieku od 1 miesiąca do 12 lat)

Podobnie jak u dorosłych, zalecana dawka intubacyjna cisatrakurium wynosi 0,15 mg/kg mc. podawana w szybkim wstrzyknięciu trwającym 5 do 10 sekund. Dawka ta stwarza bardzo dobre warunki do intubacji dotchawiczej po upływie 120 sekund od podania cisatrakurium.

Dane farmakodynamiczne dotyczące tej dawki przedstawiono w poniższych tabelach.

Nie badano zastosowania cisatrakurium do intubacji u dzieci w klasie ASA III-IV. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania cisatrakurium u dzieci w wieku poniżej 2 lat, poddawanych długotrwałym lub rozległym zabiegom chirurgicznym.

U dzieci w wieku od 1 miesiąca do 12 lat, cisatrakurium wykazuje krótszy czas efektywnego zwiotczenia i szybsze spontaniczne ustępowanie bloku, w porównaniu z obserwowanymi u dorosłych w podobnych warunkach znieczulenia ogólnego. Zaobserwowano niewielkie różnice w profilu farmakodynamicznym

między dziećmi w wieku 1 do 11 miesięcy i 1 do 12 lat. Różnice te zostały zestawione w poniższych tabelach:

Dzieci w wieku od 1 miesiąca do 11 miesięcy				
Dawka cisatrakurium (mg/kg mc.)	Rodzaj znieczulenia	Czas do 90% zniesienia T₁ (min)	Czas do maksymalnego zniesienia T₁ (min)	Czas do 25% samoistnego powrotu T₁ (min)
0,15	Halotan	1,4	2,0	52
0,15	Opioid	1,4	1,9	47

Dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat				
Dawka cisatrakurium (mg/kg mc.)	Rodzaj znieczulenia	Czas do 90% zniesienia T₁ (min)	Czas do maksymalnego zniesienia T₁ (min)	Czas do 25% samoistnego powrotu T₁ (min)
0,15	Halotan	2,3	3,0	43
0,15	Opioid	2,6	3,6	38

W przypadku gdy cisatrakurium nie jest wymagany do intubacji: można zastosować dawkę mniejszą niż 0,15 mg/kg mc. Dane farmakodynamiczne dotyczące dawek 0,08 i 0,1 mg/kg mc. u dzieci w wieku 2 do 12 lat zostały przedstawione w poniższej tabeli:

Dzieci w wieku od 2 do 12 lat				
Dawka cisatrakurium (mg/kg mc.)	Rodzaj znieczulenia	Czas do 90% zniesienia T₁ (min)	Czas do maksymalnego zniesienia T₁ (min)	Czas do 25% samoistnego powrotu T₁ (min)
0,08	Halotan	1,7	2,5	31
0,1	Opioid	1,7	2,8	28

Podawanie cisatrakurium po zastosowaniu suksametonium nie było badane u dzieci (patrz punkt 4.5).

Podczas stosowania halotanu można spodziewać się przedłużenia klinicznie skutecznego działania cisatrakurium o 20%.

Nie są dostępne informacje dotyczące stosowania cisatrakurium u dzieci podczas znieczulenia innymi środkami znieczulającymi z grupy chlorowcowanych węglowodorów, ale można się spodziewać, że środki te również przedłużają klinicznie skuteczne działanie dawki cisatrakurium.

Podtrzymanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (dzieci w wieku od 2 do 12 lat)

Blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego można przedłużyć stosując dawki podtrzymujące produktu leczniczego Cisatrakurium Kabi. U dzieci w wieku od 2 do 12 lat, dawka 0,02 mg/kg mc., podana podczas znieczulenia halotanem, przedłuża klinicznie skuteczny blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego o około 9 minut.

Podawanie kolejnych dawek podtrzymujących nie wydłuża czasu ich działania.

Nie ma wystarczających danych, aby przedstawić specyficzne zalecenia dotyczące podtrzymującego dawkowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Niemniej jednak, bardzo ograniczone dane z badań klinicznych u dzieci w wieku poniżej 2 lat sugerują, że dawka podtrzymująca 0,03 mg/kg mc., może przedłużać klinicznie skuteczny blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego do 25 minut, podczas opioidowego znieczulenia ogólnego.

Samoistne ustępowanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego

Szybkość samoistnego ustępowania bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego jest niezależna od wielkości podanej dawki cisatrakurium. Podczas znieczulenia opioidami lub halotanem średni czas ustępowania od 25% do 75% i od 5% do 95% bloku wynosi odpowiednio około 11 i 28 minut.

Odwracanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego

Blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po podaniu cisatrakurium można łatwo odwrócić podając standardowe dawki inhibitorów acetylocholinoesterazy. Po podaniu środka powodującego odwrócenie bloku w momencie powrotu średnio 13% odpowiedzi T_1 , średni czas ustępowania od 25% do 75% bloku oraz do pełnego ustąpienia klinicznych objawów bloku ($T_4 : T_1 \geq 0,7$) wynosi odpowiednio około 2 i 5 minut.

- **Podanie w postaci infuzji**

Dawkowanie u dorosłych i dzieci w wieku od 2 do 12 lat

W celu podtrzymania bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego Cisatrakurium Kabi można podać w infuzji. Po wystąpieniu objawów samoistnego ustępowania bloku zaleca się początkową szybkość infuzji 3 $\mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{min}$ (0,18 mg/kg mc./godz.), aby przywrócić zahamowanie 89-99% odpowiedzi T_1 . Po początkowym okresie, potrzebnym do ustabilizowania się bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, szybkość infuzji od 1 do 2 $\mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{min}$ (od 0,06 do 0,12 mg/kg mc./godz.) powinna być wystarczająca, by utrzymać blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w podanym zakresie u większości pacjentów.

Zmniejszenie szybkości infuzji nawet o 40% może być konieczne, jeśli cisatrakurium jest podawany podczas znieczulenia izofluranem lub enfluranem (patrz punkt 4.5).

Szybkość infuzji zależy od stężenia cisatrakurium w roztworze do infuzji, od niezbędnego stopnia zablokowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego oraz od masy ciała pacjenta. W tabeli poniżej podane są zalecenia co do szybkości wlewu nierozcieńczonego produktu leczniczego Cisatrakurium Kabi.

Szybkość podawania produktu leczniczego Cisatrakurium Kabi (2 mg/ml) w postaci infuzji

Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka ($\mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{min}$)				Szybkość infuzji
	1,0	1,5	2,0	3,0	
20	0,6	0,9	1,2	1,8	ml/godz.
70	2,1	3,2	4,2	6,3	ml/godz.
100	3,0	4,5	6,0	9,0	ml/godz.

Podawanie cisatrakurium w infuzji ciągłej o stałej szybkości nie wiąże się z postępującym zwiększeniem lub zmniejszeniem stopnia zablokowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Po zaprzestaniu infuzji cisatrakurium, samoistne ustępowanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego zachodzi z szybkością porównywalną do jego ustępowania po podaniu w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym.

- **Podanie we wstrzyknięciach dożylnych i (lub) w postaci infuzji**

Dawkowanie u dorosłych

Dawkowanie u pacjentów w Oddziałach Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM)

Cisatrakurium Kabi może być podawany we wstrzyknięciach dożylnych i (lub) w infuzji dorosłym pacjentom przebywającym w OIOM.

W przypadku dorosłych pacjentów hospitalizowanych w OIOM, początkowo zaleca się podawanie w postaci infuzji z szybkością 3 µg/kg mc./min (0,18 mg/kg mc./godz.). U pacjentów mogą wystąpić duże różnice osobnicze w wielkości niezbędnej dawki i mogą one ulegać zwiększeniu lub zmniejszeniu w miarę upływu czasu. Szybkość infuzji w badaniach klinicznych wynosiła średnio 3 µg/kg mc./min [zakres 0,5 do 10,2 µg/kg mc./min (0,03 do 0,6 mg/kg mc./godz.)].

Średni czas samoistnego całkowitego powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po długotrwałym (do 6 dni) podawaniu cisatracurium w postaci infuzji u pacjentów w OIOM wynosił około 50 minut.

Profil samoistnego powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po podaniu cisatracurium u pacjentów w OIOM jest niezależny od czasu trwania infuzji.

Szczególne grupy pacjentów

Dawkowanie u noworodków (w wieku poniżej 1 miesiąca)

Stosowanie cisatracurium u noworodków nie jest zalecane, ponieważ nie przeprowadzono badań w tej populacji pacjentów.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagana zmiana dawkowania. U pacjentów tych, profil farmakodynamiczny cisatracurium jest podobny do obserwowanego u osób młodszych, chociaż tak jak w przypadku innych leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, początek działania może wystąpić nieco później.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek.

U pacjentów tych, profil farmakodynamiczny cisatracurium jest podobny do obserwowanego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, jednakże początek działania może wystąpić nieco później.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów w krańcowych stadiach niewydolności wątroby.

U tych pacjentów, profil farmakodynamiczny cisatracurium jest podobny do obserwowanego u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, jednakże początek działania może wystąpić nieco wcześniej.

Dawkowanie u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi

Podawanie cisatracurium w szybkim pojedynczym wstrzyknięciu (trwającym 5 do 10 sekund) dorosłym pacjentom z ciężkimi chorobami sercowo-naczyniowymi (klasa I-III wg NYHA) poddawanych zabiegowi pomostowania aortalno-więcowego, nie było związane z klinicznie istotnymi zmianami parametrów sercowo-naczyniowych dla żadnej z badanych dawek (do 0,4 mg/kg mc. łącznie (8 x ED₉₅)). Jednakże, dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania dawek przekraczających 0,3 mg/kg mc. w tej populacji pacjentów.

Cisatracurium nie był badany u dzieci poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym.

Sposób podawania

Cisatracurium Kabi jest lekiem blokującym przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, o średnio długim czasie działania, wywołującym blok niedepolaryzacyjny, przeznaczonym do podawania dożylnego.

Cisatracurium Kabi nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony do jednokrotnego stosowania.

Produkt leczniczy należy obejrzeć przed podaniem. Należy stosować wyłącznie roztwory przezroczyste, bezbarwne lub prawie bezbarwne do jasnożółtego lub zielonożółtego, niezawierające widocznych cząstek stałych oraz gdy opakowanie nie jest uszkodzone. Jeżeli wygląd roztworu uległ zmianie albo jego opakowanie jest uszkodzone, produkt należy usunąć.

4.3 Przeciwwskazania

Cisatracurium Kabi jest przeciwwskazany u pacjentów o stwierdzonej nadwrażliwości na cisatracurium, atrakurium lub kwas benzenosulfonowy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia związane specyficznie z produktem

Cisatracurium poraża mięśnie oddechowe podobnie jak inne mięśnie szkieletowe, nie wpływając, według obecnego stanu wiedzy, na świadomość i próg odczuwania bólu.

Należy zachować ostrożność podczas podawania cisatracurium pacjentom, u których wystąpiła nadwrażliwość na inne leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, ponieważ istnieją doniesienia o dużej częstotliwości nadwrażliwości krzyżowej (większej niż 50%) między lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Cisatracurium nie wykazuje istotnych właściwości wagołitycznych ani właściwości blokowania zwojów nerwowych. Z tego powodu cisatracurium nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na częstość akcji serca i nie przeciwdziała bradykardii wywoływanej przez wiele leków stosowanych w celu wywołania znieczulenia ogólnego lub przez pobudzenie nerwu błędnego w czasie zabiegu chirurgicznego. Chorzy na miastenię lub inne zaburzenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wykazują znacznie większą wrażliwość na działanie leków wywołujących blok niedepolaryzacyjny. U pacjentów tych zaleca się podawanie dawki początkowej nie większej niż 0,02 mg/kg mc.

Ciężkie zaburzenia kwasowo-zasadowe i (lub) elektrolitowe w surowicy mogą zwiększać lub zmniejszać wrażliwość pacjentów na działanie środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Nie są dostępne informacje na temat stosowania cisatracurium u noworodków w wieku poniżej 1 miesiąca, ponieważ nie był on badany w tej populacji pacjentów.

Nie badano działania cisatracurium u pacjentów z hipertermią złośliwą w wywiadzie. Badania przeprowadzone u świń z predyspozycją do wystąpienia hipertermii złośliwej wykazują, że cisatracurium nie wyzwała tego zespołu.

Brak badań dotyczących stosowania cisatracurium u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w warunkach indukowanej hipotermii (25 do 28°C). Można spodziewać się, że szybkość infuzji niezbędna do utrzymania odpowiedniego zwiótczenia będzie w tych warunkach znacznie mniejsza.

Nie badano działania cisatracurium u pacjentów z oparzeniami, jednakże należy wziąć pod uwagę, że czas działania produktu może być krótszy, a dawki niezbędne do zastosowania większe, jeśli tym pacjentom podaje się cisatracurium we wstrzyknięciach.

Cisatracurium Kabi jest roztworem hipotonicznym i nie wolno podawać go łącznie z przetaczaną krwią w jednym cewniku dożylnym.

Pacjenci w Oddziałach Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM)

Podczas podawania zwierzętom laboratoryjnym laudanozyny, metabolitu cisatracurium i atrakurium, w dużych dawkach obserwowano przemijający spadek ciśnienia krwi, a u niektórych gatunków wzmożenie efektów pobudzeniowych w mózgu. U najbardziej wrażliwych gatunków, działania te występowały podczas stężeń laudanozyny w osoczu zbliżonych do obserwowanych u niektórych pacjentów w oddziałach OIOM po długotrwałym podawaniu atrakurium w postaci infuzji.

W związku z mniejszą szybkością infuzji cisatracurium, stężenia laudanozyny w osoczu wynoszą około 1/3 stężeń obserwowanych po infuzji atrakurium.

Pojawiły się nieliczne doniesienia, że obserwowano drgawki u pacjentów w OIOM, którym podawano atrakurium i inne środki. Pacjenci ci mieli zwykle jedno lub więcej schorzeń predysponujących do drgawek (np. uraz czaszki, hipoksyjna encefalopatia, obrzęk mózgu, wirusowe zapalenie mózgu, mocznica). Nie ustalono związku przyczynowego tych obserwacji z laudanozyną.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wykazano, że wiele produktów leczniczych wpływa na siłę i (lub) czas działania leków wywołujących blok niedepolaryzacyjny przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Należą do nich:

Leki nasilające działanie:

- środki znieczulające: enfluran, izofluran i halotan (patrz punkt 4.2) i ketamina,
- inne środki wywołujące blok niedepolaryzacyjny przewodnictwa nerwowo-mięśniowego,
- inne leki, takie jak: antybiotyki (w tym aminoglikozydy, polimyksyny, spektynomycyna, tetracykliny, linkomycyna i klindamycyna),
- leki przeciwartmyczne (w tym propranolol, leki blokujące kanały wapniowe, lidokaina, prokainamid i chinidyna),
- diuretyki (w tym furosemid i prawdopodobnie tiazydy, mannitol i acetazolamid),
- sole magnezu i sole litu,
- leki blokujące zwoje nerwowe (trimetafan, heksametonium).

Uprzednie długotrwałe podawanie fenytoiny lub karbamazepiny może zmniejszyć działanie produktu leczniczego.

Uprzednie podanie suksametonium nie wpływa ani na czas trwania bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanego podaniem cisatracurium we wstrzyknięciu dożylnym, ani nie wymaga zmian w szybkości podawania infuzji.

Podawanie suksametonium w celu przedłużenia czasu trwania niedepolaryzacyjnego bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego może powodować wystąpienie przedłużonego i złożonego bloku, którego usunięcie za pomocą antagonistów acetylocholinesterazy może być trudne.

Niektóre leki mogą w rzadkich przypadkach zaostrzyć lub ujawnić ukrytą miastenię, lub nawet wywołać zespół miasteniczny, czego następstwem może być zwiększona wrażliwość na leki powodujące niedepolaryzacyjny blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Do leków takich należą różne antybiotyki, leki beta-adrenolityczne (propranolol, oksprenolol), leki przeciwartmyczne (prokainamid, chinidyna), leki przeciwreumatyczne (chlorochina, D-penicylamina), trimetafan, chlorpromazyna, steroidy, fenytoina i sole litu.

Leczenie z zastosowaniem inhibitorów acetylocholinoesterazy, powszechnie wykorzystywanych w terapii choroby Alzheimera np. donepezylu, może skrócić czas trwania oraz zmniejszyć nasilenie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanego cisatracurium.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania cisatracurium u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i (lub) płodu, przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla człowieka nie jest znane. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Cisatracurium Kabi w czasie ciąży.

Laktacja

Nie wiadomo, czy cisatracurium lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego dziecka. Ze względu na krótki okres półtrwania, wpływ na karmione dziecko nie jest przewidywany, jeśli karmienie piersią zostanie wznowione po ustąpieniu działania substancji. Jako środek ostrożności, należy zaprzestać karmienia piersią podczas podawania produktu leczniczego Cisatracurium Kabi i nie wznowiać karmienia piersią przed upływem 12 godzin od podania.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cisatrakurium Kabi, tak jak inne leki anestetyczne, ma duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentowi nie wolno prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn po znieczuleniu ogólnym wywołanym cisatrakurium.

Czas powinien być indywidualnie określony przez lekarza.

4.8 Działania niepożądane

Opisywano poniższe działania niepożądane występujące z następującą częstością:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: reakcja anafilaktyczna

Po podaniu leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe obserwowano występowanie reakcji anafilaktycznych o różnym stopniu ciężkości. W bardzo rzadkich przypadkach donoszono o występowaniu ciężkich reakcji anafilaktycznych u pacjentów otrzymujących cisatrakurium w połączeniu z jednym lub kilkoma innymi lekami anestetycznymi.

Zaburzenia serca

Często: bradykardia

Zaburzenia naczyniowe

Często: hipotensja

Niezbyt często: zaczerwienienie skóry

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: skurcz oskrzeli

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka

Istnieją nieliczne doniesienia o występowaniu u ciężko chorych pacjentów w Oddziałach Intensywnej Opieki Medycznej osłabienia siły mięśniowej i (lub) miopatii po przedłużonym podawaniu leków zwiotczających mięśnie szkieletowe. Większość pacjentów otrzymywała jednocześnie leki kortykosteroidowe. Donoszono o nielicznych zdarzeniach tego rodzaju podczas stosowania cisatrakurium, jednakże związek przyczynowy nie został potwierdzony.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Przedłużające się porażenie mięśni i jego następstwa są przypuszczalnie głównymi objawami przedawkowania cisatrakurium.

Leczenie

Do chwili powrotu samoistnej, wydolnej czynności oddechowej niezbędne jest utrzymywanie wentylacji płuc i odpowiedniego wysycenia krwi tętniczej tlenem. Należy stosować środki wywołujące pełną sedację, ponieważ cisatrakurium nie powoduje zniesienia świadomości. Po wystąpieniu objawów samoistnego powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, podanie inhibitorów acetylocholinesterazy może przyspieszyć powrót przewodnictwa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zwiotczające mięśnie działające obwodowo (czwartorzędowe związki amoniowe), kod ATC: M 03 AC 11.

Cisatrakurium jest środkiem zwiotczającym mięśnie szkieletowe, o strukturze benzylozochinolinowej, wywołującym blok niedepolaryzacyjny, o średnio długim czasie działania.

Badania kliniczne u ludzi wykazały, że cisatrakurium w dawkach do 8 x ED₉₅ włącznie nie wywołuje zależnego od dawki uwalniania histaminy.

Sposób działania

Cisatrakurium wiąże się z receptorami cholinergicznymi płytki motorycznej, antagonizując działanie acetylocholiny, czego rezultatem jest konkurencyjny blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Działanie to można łatwo odwrócić stosując odwracalne inhibitory acetylocholinoesterazy, takie jak neostygmina lub edrofonium.

Dawka cisatrakurium potrzebna do usunięcia 95% odpowiedzi skurczowej mięśnia przywodziciela kciuka na stymulację nerwu łokciowego (ED₉₅), podczas znieczulenia opioidami (tiopental/fentanyl/midazolam) wynosi 0,05 mg/kg mc.

ED₉₅ cisatrakurium u dzieci podczas znieczulania halotanem wynosi 0,04 mg/kg mc.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W organizmie człowieka cisatrakurium podlega degradacji w fizjologicznym zakresie wartości pH i temperatury poprzez eliminację Hofmanna (proces chemiczny), tworząc laudanozynę i monoczwartorzędowy metabolit akrylanowy. Monoczwartorzędowy metabolit akrylanowy jest hydrolizowany przez nieswoiste esterazy osoczowe do monoczwartorzędowego alkoholu. Eliminacja cisatrakurium jest w dużym stopniu niezależna od czynności narządów wewnętrznych, ale wątroba i nerki są głównymi drogami eliminacji jego metabolitów.

Metabolity te nie wykazują właściwości blokownia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Farmakokinetyka u pacjentów dorosłych

Ogólne właściwości farmakokinetyczne cisatrakurium oceniane za pomocą modelu niekompartimentowego były niezależne od dawki w badanych zakresach (od 0,1 do 0,2 mg/kg mc., tzn. od 2 do 4 x ED₉₅).

Metoda farmakokinetyki populacyjnej potwierdziła to w rozszerzonym zakresie dawek do 0,4 mg/kg mc. (8 x ED₉₅). Poniższa tabela przedstawia parametry farmakokinetyczne po dawkach 0,1 i 0,2 mg/kg mc. cisatrakurium podawanego zdrowym, dorosłym pacjentom poddawanych zabiegom chirurgicznym:

Parametr	Zakres wartości średnich
Klirens	4,7 do 5,7 ml/min/kg mc.
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym	121 do 161 ml/kg mc.
Okres półtrwania w fazie eliminacji	22 do 29 minut

Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic między parametrami farmakokinetycznymi cisatrakurium u pacjentów w podeszłym wieku, a parametrami u młodych pacjentów dorosłych. Profil ustępowania bloku niedepolaryzacyjnego jest również niezmienny.

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic między parametrami farmakokinetycznymi cisatrakurium u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek lub krańcową niewydolnością wątroby, a parametrami u zdrowych pacjentów dorosłych. Profil ustępowania bloku niedepolaryzacyjnego jest również niezmienny.

Farmakokinetyka podczas infuzji

Parametry farmakokinetyczne cisatrakurium są podobne zarówno po podaniu cisatrakurium w postaci infuzji, jak i po pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym. Profil ustępowania bloku niedepolaryzacyjnego po podaniu cisatrakurium w infuzji ciągłej nie zależy od czasu trwania infuzji i jest podobny do profilu ustępowania po jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym.

Farmakokinetyka u pacjentów w Oddziałach Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM)

Parametry farmakokinetyczne cisatrakurium u pacjentów w OIOM otrzymujących produkt w postaci długotrwałej infuzji są podobne do parametrów farmakokinetycznych u zdrowych pacjentów dorosłych poddawanych zabiegom chirurgicznym, otrzymujących produkt dożylnie w postaci infuzji lub w pojedynczych wstrzyknięciach. Po zastosowaniu produktu leczniczego Cisatrakurium Kabi w postaci infuzji u pacjentów w OIOM, profil ustępowania bloku niedepolaryzacyjnego nie zależy od czasu trwania infuzji.

U pacjentów w OIOM z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby stężenia metabolitów są większe (patrz punkt 4.4). Metabolity te nie biorą udziału w blokowaniu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Cisatrakurium nie wykazywało działania mutagennego w mikrobiologicznych testach mutagenności *in vitro* w stężeniach do 5000 µg/płytkę.

W badaniach cytogenetycznych *in vivo* na szczurach nie zaobserwowano istotnych nieprawidłowości chromosomalnych podczas stosowania podskórnie dawek do 4 mg/kg mc.

W badaniu mutagenności *in vitro* z zastosowaniem mysich komórek chłoniaka, wykazano mutagenne działanie cisatrakurium w stężeniu 40 µg/ml i większym.

Pojedyncza pozytywna odpowiedź mutagenna na lek używany rzadko i (lub) krótkotrwale ma wątpliwe znaczenie kliniczne.

Nie prowadzono badań nad rakotwórczym działaniem produktu leczniczego.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność. Badania dotyczące reprodukcji u szczurów nie wykazały negatywnego wpływu cisatrakurium na rozwój płodu.

W badaniach dotyczących podania dotętniczego u królików, cisatrakurium był dobrze tolerowany i nie stwierdzono zmian spowodowanych działaniem produktu leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas benzenosulfonowy 1% (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Ponieważ cisatrakurium jest trwały tylko w kwaśnych roztworach, nie należy go mieszać w tej samej strzykawce ani podawać przez tę samą igłę razem z roztworami zasadowymi, np. tiopentalem sodu.

Cisatracurium Kabi nie jest kompatybilny z ketorolakiem, trometamolem lub propofolem w emulsji do wstrzykiwań.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta ampłka: 18 miesięcy.

Okres ważności po pierwszym otwarciu:

Produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po otwarciu ampułki.

Przygotowany roztwór infuzyjny

Wykazano fizyczną i chemiczną trwałość produktu leczniczego przez 24 godziny w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy powinien zostać zużyty natychmiast. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik jest odpowiedzialny za zapewnienie właściwych warunków i czasu przechowywania produktu leczniczego przed podaniem. Okres przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego nie powinien przekroczyć 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki zawierające 2,5 ml, 5 ml i 10 ml roztworu do wstrzykiwań/do infuzji z bezbarwnego szkła (typ I).

Wielkości opakowań:

1 ampłka x 2,5 ml

5 ampulek x 2,5 ml

10 ampulek x 2,5 ml

50 ampulek x 2,5 ml

1 ampłka x 5 ml

5 ampulek x 5 ml

10 ampulek x 5 ml

50 ampulek x 5 ml

1 ampłka x 10 ml

5 ampulek x 10 ml

10 ampulek x 10 ml

50 ampulek x 10 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rozcieńczony do stężeń od 0,1 do 2 mg cisatracurium/ml, Cisatracurium Kabi jest fizycznie i chemicznie trwały w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu, w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu i 50 mg/ml (5%) roztworze glukozy oraz w 50 mg/ml (5%) roztworze glukozy przez przynajmniej 24 godziny w temperaturze 25°C.

W warunkach symulujących infuzję przez końcówkę w kształcie litery Y, wykazano że cisatracurium nie wykazuje niezgodności farmaceutycznych z następującymi, powszechnie stosowanymi w okresie okołoperacyjnym lekami: chlorowodorek alfentanilu, droperydol, cytrynian fentanilu, chlorowodorek midazolamu i cytrynian sufentanilu. Jeżeli inne produkty lecznicze są podawane przez tę samą co Cisatracurium Kabi założoną na stałe igłę lub kaniulę, zaleca się aby po wstrzyknięciu każdego produktu leczniczego przepłukać układ stosowną ilością odpowiedniego płynu do infuzji, np. roztworem chlorku sodu do infuzji 9 mg/ml (0,9%).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Hrubieszowska 2
01-209 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18660

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

31.08.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

31.08.2016 r.