

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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 bezyłanu.

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

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

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

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 u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 1 miesiąca. Cisatracurium Kabi jest również wskazany do stosowania u dorosłych wymagających intensywnej opieki medycznej. Cisatracurium Kabi może być stosowany w terapii uzupełniającej podczas znieczulenia ogólnego lub z lekami uspokajającymi na Oddziałach Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM) w celu zwiótczenia 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 wstrzyknięciu dożylnym (bolus)**

Dawkowanie u dorosłych

Intubacja dotchawicza

Zalecana dawka cisatrakurium do przeprowadzenia intubacji u dorosłych pacjentów wynosi 0,15 mg/kg mc. Zastosowanie tej dawki pozwala na rozpoczęcie intubacji dotchawiczej po upływie 120 sekund od podania produktu leczniczego Cisatrakurium Kabi, po indukcji znieczulenia propofolem.

Większe dawki skracają czas do wystąpienia bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Poniższa tabela przedstawia średnie wartości danych farmakodynamicznych dla cisatrakurium podawanego 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 T₁ * (min)	Czas do maksymalnego zniesienia T₁ * (min)	Czas do 25% samoistnego powrotu T₁ * (min)
0,1	opiod	3,4	4,8	45
0,15	propofol	2,6	3,5	55
0,2	opiod	2,4	2,9	65
0,4	opiod	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 cisatrakurium 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 powoduje wydłużenia bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Samoistne ustępowanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego

Szybkość samoistnego ustępowania bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego jest niezależna od wielkości podanej dawki cisatrakurium. 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 od 5 do 10 sekund. Zastosowanie tej dawki pozwala na rozpoczęcie intubacji dotchawiczej po upływie 120 sekund od podania cisatrakurium.

Dane farmakodynamiczne dotyczące tej dawki przedstawiono w poniższych tabelach.

Nie badano zastosowania cisatrakurium do intubacji 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, w porównaniu do dorosłych w podobnych warunkach znieczulenia ogólnego, cisatrakurium wykazuje krótszy czas skutecznego klinicznie zwiótczenia i szybsze spontaniczne ustępowanie bloku. Zaobserwowano niewielkie różnice w profilu farmakodynamicznym między dziećmi w grupach wiekowych od 1 do 11 miesięcy oraz od 1 do 12 lat. Różnice te zostały zestawione w poniższych tabelach:

Dzieci w wieku od 1 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	opiod	1,4	1,9	47

Dzieci w wieku od 1 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	opiod	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 od 2 do 12 lat przedstawiono w poniższej tabeli:

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	opiod	1,7	2,8	28

Nie badano u dzieci podawania cisatrakurium po zastosowaniu suksametonium (patrz punkt 4.5).

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

Brak danych dotyczących stosowania cisatrakurium u dzieci podczas znieczulenia innymi lekami znieczulającymi z grupy chlorowcowanych węglowodorów, ale można się spodziewać, że leki 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 cisatrakurium. 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 powoduje wydłużenia bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Brak wystarczających danych, aby można było zalecić specyficzne dawkowanie podtrzymujące u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Jednakże, bardzo ograniczone dane z badań klinicznych u dzieci

w wieku poniżej 2 lat sugerują, że podczas opioidowego znieczulenia ogólnego, dawka podtrzymująca 0,03 mg/kg mc. może przedłużać klinicznie skuteczny blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego do 25 minut.

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 infuzji dożylniej

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

Blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego można podtrzymywać za pomocą produktu leczniczego Cisatrakurium Kabi podawanego w infuzji. Po wystąpieniu objawów samoistnego ustępowania bloku zaleca się początkową szybkość infuzji 3 µg/kg mc./min (0,18 mg/kg mc./godz.), aby przywrócić zahamowanie od 89 do 99% odpowiedzi T_1 . Po początkowym okresie stabilizacji bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, szybkość infuzji od 1 do 2 µg/kg mc./min (od 0,06 do 0,12 mg/kg mc./godz.) powinna być wystarczająca do utrzymania w tym zakresie bloku u większości pacjentów.

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

Szybkość infuzji zależy od stężenia cisatrakurium w roztworze do infuzji, wymaganego stopnia zablokowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego oraz od masy ciała pacjenta. W tabeli poniżej podano zalecenia dotyczące szybkości infuzji nierozcieńzonego produktu leczniczego Cisatrakurium Kabi.

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

Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka (µg/kg mc./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 infuzji dożylnej**

Dawkowanie u dorosłych

Dawkowanie u pacjentów na Oddziałach Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM)

Cisatrakurium Kabi może być podawany w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i (lub) w infuzji dorosłym pacjentom przebywającym na OIOM-ie.

W przypadku dorosłych pacjentów hospitalizowanych na OIOM-ie, początkowo zaleca się podawanie w 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 cisatrakurium w postaci infuzji u pacjentów na OIOM-ie wynosił około 50 minut.

Profil samoistnego powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po podaniu cisatrakurium u pacjentów na OIOM-ie jest niezależny od czasu trwania infuzji.

Szczególne grupy pacjentów

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagana zmiana dawkowania. U tych pacjentów, profil farmakodynamiczny cisatrakurium jest podobny do obserwowanego u młodszych pacjentów, 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 tych pacjentów, profil farmakodynamiczny cisatrakurium 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 cisatrakurium 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 cisatrakurium w szybkim pojedynczym wstrzyknięciu (trwającym 5 do 10 sekund) dorosłym pacjentom z ciężkimi chorobami sercowo-naczyniowymi (klasa I-III wg NYHA) poddawanym zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego, nie było związane z klinicznie istotnymi zmianami parametrów sercowo-naczyniowych dla żadnej z badanych dawek (do 0,4 mg/kg mc. łącznie ($8 \times ED_{95}$)). Jednakże, dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania dawek przekraczających 0,3 mg/kg mc. w tej populacji pacjentów. Cisatrakurium nie był badany u dzieci poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym.

Dzieci

Dawkowanie u noworodków (w wieku poniżej 1 miesiąca życia)

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

Sposób podawania

Cisatrakurium Kabi jest przeznaczony do podawania dożylnego.

Cisatrakurium Kabi nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony do jednorazowego użycia.

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

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cisatrakurium, atrakurium lub kwas benzenosulfonowy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia związane specyficznie z produktem leczniczym

Cisatrakurium 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 cisatrakurium pacjentom, u których wystąpiła nadwrażliwość na inne leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, ponieważ istnieją doniesienia o dużej częstości nadwrażliwości krzyżowej (większej niż 50%) między lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Cisatrakurium nie wykazuje istotnych właściwości wago-litycznych ani właściwości blokowania zwojów nerwowych. Z tego powodu cisatrakurium 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.

Pacjenci z miastenią lub innymi zaburzeniami 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.

Brak danych na temat stosowania cisatrakurium u noworodków w wieku poniżej 1 miesiąca, ponieważ nie był on badany w tej populacji pacjentów.

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

Brak badań dotyczących stosowania cisatrakurium 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 cisatrakurium u pacjentów z oparzeniami, jednakże należy wziąć pod uwagę, że u tych pacjentów dawki niezbędne do zastosowania mogą być większe, a czas działania produktu leczniczego krótszy, jeśli tym pacjentom podaje się cisatrakurium we wstrzyknięciach.

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

Pacjenci na 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 na oddziałach OIOM po długotrwałej infuzji atrakurium.

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 na OIOM-ie, 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 niedepolaryzacyjny blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Należą do nich:

Leki nasilające działanie:

- leki znieczulające: enfluran, izofluran, halotan (patrz punkt 4.2) i ketamina;
- inne środki wywołujące niedepolaryzacyjny blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego;
- inne produkty lecznicze, 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).

Niektóre produkty lecznicze 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 takich produktów leczniczych należą różne antybiotyki, leki beta-adrenolityczne (propranolol, oksprenolol), leki przeciwartmyczne (prokainamid, chinidyna), leki przeciwreumatyczne (chlorochina, D-penicylamina), trimetafan, chlorpromazyna, steroidy, fenytoina i lit.

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

Leki osłabiające działanie:

Uprzednie długotrwałe podawanie fenytoiny lub karbamazepiny może zmniejszyć działanie cisatracurium.

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.

Leki nie wywierające wpływu na działanie:

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.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania cisatrakurium 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 należy stosować produktu leczniczego Cisatrakurium Kabi w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy cisatrakurium lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Jednak ze względu na krótki okres półtrwania nie jest spodziewany wpływ na dziecko karmione piersią, jeśli matka wznowi karmienie piersią po ustąpieniu działania substancji. W celu zachowania ostrożności należy przerwać karmienie piersią na czas leczenia i zalecane jest powstrzymanie się od następnego karmienia piersią na czas odpowiadający pięciu okresom półtrwania cisatrakurium w fazie eliminacji, tj. na około 3 godziny od przyjęcia ostatniej dawki lub zakończenia infuzji cisatrakurium.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu cisatrakurium na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cisatrakurium Kabi, tak jak inne leki anestetyczne, wywiera znaczny 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, wstrząs anafilaktyczny

Obserwowano reakcje anafilaktyczne o różnym stopniu nasilenia po podaniu leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, w tym wstrząs anafilaktyczny. Bardzo rzadko notowano ciężkie reakcje anafilaktyczne u pacjentów otrzymujących cisatrakurium w połączeniu z jednym lub większą liczbą leków znieczulających.

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
Niezbędnie często: wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Bardzo rzadko: miopatia, osłabienie mięśni

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

Zgłaszanie działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 acetylocholinoesterazy może przyspieszyć powrót przewodnictwa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmiotczające mięśnie działające obwodowo (inne czwartorzędowe związki amoniowe), kod ATC: M03AC11.

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

Badania kliniczne u ludzi wykazały, że cisatrakurium w dawkach do $8 \times \text{ED}_{95}$ włącznie nie wywołuje zależnego od dawki uwalniania histaminy.

Mechanizm działania

Cisatrakurium wiąże się z receptorami cholinergicznymi płytki motorycznej, antagonizując działanie acetylocholino, 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

Metabolizm/Eliminacja

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 blokowania 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 × ED₉₅).

Metoda farmakokinetyki populacyjnej potwierdziła to w rozszerzonym zakresie dawek do 0,4 mg/kg mc. (8 × 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 min

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 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 na Oddziałach Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM)

Parametry farmakokinetyczne cisatrakurium podawanego pacjentom na OIOM-ie w długotrwałej infuzji są podobne do parametrów farmakokinetycznych u zdrowych pacjentów dorosłych poddawanych zabiegom chirurgicznym, otrzymujących cisatrakurium w infuzji dożylną lub w pojedynczych wstrzyknięciach. Po podaniu cisatrakurium w infuzji pacjentom na OIOM-ie, profil ustępowania bloku niedepolaryzacyjnego nie zależy od czasu trwania infuzji.

U pacjentów na OIOM-ie 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 wykazywał 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 substancję czynną używaną rzadko i (lub) krótkotrwale ma wątpliwe znaczenie kliniczne.

Nie prowadzono badań nad rakotwórczym działaniem cisatrakurium.

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

W badaniach dotyczących podania dotętniczego na królikach, 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 trwałe 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.

Cisatrakurium Kabi wykazuje niezgodności farmaceutyczne z ketorolakiem trometamolu lub propofolem w emulsji do wstrzykiwań.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta ampulka

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu

Produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po otwarciu ampulki.

Okres ważności po rozcieńczeniu

Wykazano fizyczną i chemiczną trwałość produktu leczniczego przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki jego przechowywania przed podaniem ponosi użytkownik. Okres przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego nie powinien przekroczyć 24 godzin w temperaturze 2°C - 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.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu i pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bezbarwne szklane ampułki typu I zawierające 2,5 ml, 5 ml i 10 ml roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

1 ampłka x 2,5 ml

5 ampłek x 2,5 ml

10 ampłek x 2,5 ml

50 ampłek x 2,5 ml

1 ampłka x 5 ml

5 ampłek x 5 ml

10 ampłek x 5 ml

50 ampłek x 5 ml

1 ampłka x 10 ml

5 ampłek x 10 ml

10 ampłek x 10 ml

50 ampłek 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.

Cisatracurium Kabi, rozcieńczony do stężeń od 0,1 do 2 mg cisatracurium/ml, 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 24 godziny w temperaturze 25°C.

W warunkach symulujących infuzję przez końcówkę w kształcie litery Y, wykazano zgodność cisatracurium z następującymi, powszechnie stosowanymi w okresie okołoperacyjnym lekami: chlorowodrek alfentanylu, droperydol, cytrynian fentanylu, chlorowodrek midazolamu i cytrynian sufentanylu. 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 9 mg/ml (0,9%).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18660

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.08.2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.11.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO