

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO,
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampłka 2,5 ml zawiera 5 mg cisatracurium

Jedna ampłka 5 ml zawiera 10 mg cisatracurium

Jedna ampłka 10 ml zawiera 20 mg cisatracurium

Jeden ml zawiera 2 mg cisatracurium w postaci cisatracurium bezyłanu.

Pełny skład substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji

Roztwór jest bezbarwny, bledożółty lub zielonawożółty

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Wskazaniami do stosowania produktu Cisatracurium Noridem są operacje chirurgiczne i innego rodzaju zabiegi oraz intensywna terapia u dorosłych i dzieci w wieku co najmniej 1 miesiąca. Cisatracurium Noridem może być stosowany jako uzupełnienie znieczulenia ogólnego lub sedacji na Oddziale Intensywnej Terapii (OIT) w celu zwiotczenia mięśni szkieletowych oraz ułatwienia intubacji dotchawiczej i prowadzenia wentylacji kontrolowanej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Cisatracurium Noridem powinien być podawany wyłącznie przez anestezjologa lub lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu i działaniu środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe lub pod ich nadzorem, w warunkach umożliwiających wykonanie intubacji dotchawiczej, zastosowanie wentylacji kontrolowanej oraz odpowiednie wysycenie krwi tętniczej tlenem.

Należy podkreślić, że produkt Cisatracurium Noridem nie powinien być mieszany w tej samej strzykawce ani podawany tą samą igłą równocześnie z propofolem w postaci emulsji do wstrzykiwań lub z roztworami zasadowymi, np. z tiopentalem sodu (patrz punkt 6.2).

Cisatracurium Noridem nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących i jest przeznaczony do jednorazowego użycia u pacjenta.

Wskazówki dotyczące monitorowania

W celu indywidualnego dostosowania dawki, podczas podawania produktu Cisatracurium Noridem zaleca się monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, podobnie jak w przypadku innych leków zwiotczających mięśnie.

Podanie w szybkich wstrzyknięciach dożylnych

Dawkowanie u dorosłych

Intubacja dotchawicza. Zalecana dawka produktu Cisatracurium Noridem podczas intubacji wynosi u dorosłych 0,15 mg/kg mc. (masy ciała). Dawka ta zapewnia dobre lub doskonałe warunki do intubacji dotchawiczej po upływie 120 sekund od podania cisatracurium po indukcji znieczulenia propofolem.

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

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie farmakodynamiki cisatracurium podanego zdrowym, dorosłym pacjentom w dawkach 0,1–0,4 mg/kg mc. podczas znieczulenia opioidami (tiopental/fentanyl/midazolam) lub propofolem.

Początkowa dawka cisatracurium w 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	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 cztery kolejne bodźce, wywołane supramaksymalną stymulacją elektryczną nerwu łokciowego.

Znieczulenie enfluranem lub izofluranem może wydłużyć czas skutecznego klinicznie działania początkowej dawki produktu Cisatracurium Noridem nawet o 15%.

Podtrzymanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego można przedłużyć stosując podtrzymujące dawki cisatracurium. Dawka 0,03 mg/kg mc., podana podczas znieczulania opioidami lub propofolem, przedłuża klinicznie skuteczny blok o około 20 minut.

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 cisatrakurium. Podczas znieczulania opioidami lub propofolem mediana czasu ustępowania bloku od 25 do 75% i od 5 do 95% wynosi odpowiednio około 13 i 30 minut.

Odwracanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołany cisatrakurium można łatwo odwrócić, podając standardowe dawki inhibitorów acetylocholinoesterazy. Po podaniu środka powodującego odwrócenie bloku w momencie powrotu średnio 10% 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 4 i 9 minut.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży

Intubacja dotchawicza (dzieci w wieku od 1 miesiąca do 12 lat): Podobnie jak u dorosłych, zalecana dawka cisatrakurium do przeprowadzenia intubacji wynosi 0,15 mg/kg mc. i podaje się ją w szybkim wstrzyknięciu trwającym 5–10 sekund. Ta dawka stwarza dobre lub doskonałe warunki do intubacji dotchawiczej po upływie 120 sekund od jej podania. Dane farmakodynamiczne dotyczące tej dawki przedstawiono w poniższych tabelach.

Zastosowanie cisatrakurium do intubacji u dzieci w klasie ASA III–IV nie było badane. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania cisatrakurium u dzieci w wieku poniżej 2 lat, poddawanych długotrwałym lub rozległym zabiegom operacyjnym.

U dzieci w wieku od 1 miesiąca do 12 lat cisatrakurium powoduje krótszy czas efektywnego zwiotczenia i wiąże się z szybszym samoistnym ustępowaniem bloku w porównaniu z wartościami tych parametrów obserwowanymi u dorosłych w podobnych warunkach znieczulenia ogólnego. Obserwowano niewielkie różnice parametrów farmakodynamicznych pomiędzy dziećmi w wieku 1-11 miesięcy i 1-12 lat. Zestawienie tych różnic przedstawiono w poniższych tabelach.

Dzieci w wieku od 1 miesiąca do 11 miesięcy

Dawka cisatrakurium w mg/kg mc.	Rodzaj znieczulenia	Czas do 90% zniesienia (min)	Czas do maksymalnego zniesienia (min)	Czas do 25% samoistnego powrotu T_1 (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	Rodzaj	Czas do 90%	Czas do	Czas do 25%
-------	--------	-------------	---------	-------------

cisatrakurium w mg/kg mc.	znieczulenia	zniesienia (min)	maksymalnego zniesienia (min)	samoistnego powrotu T1 (min)
0,15	Halotan	2,3	3,0	43
0,15	Opioid	2,6	3,6	38

Jeżeli produkt Cisatrakurium Noridem stosowany jest w innych wskazaniach niż intubacja, można zastosować dawkę mniejszą niż 0,15 mg/kg mc. W poniższej tabeli przedstawiono dane farmakodynamiczne dotyczące dawek 0,08 i 0,1 mg/kg mc. u dzieci w wieku 2–12 lat:

Dawka produktu Cisatrakurium Noridem w mg/kg mc.	Rodzaj znieczulenia	Czas do 90% zniesienia (min)	Czas do maksymalnego zniesienia (min)	Czas do 25% samoistnego powrotu T1 (min)
0,08	Halotan	1,7	2,5	31
0,1	Opioid	1,7	2,8	28

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

Podczas stosowania halotanu można oczekiwać przedłużenia o 20% czasu klinicznie skutecznego działania cisatrakurium. Nie są dostępne informacje dotyczące stosowania produktu Cisatrakurium Noridem u dzieci podczas znieczulenia innymi środkami znieczulającymi z grupy chlorowcowanych fluorowcowodorów, ale można się spodziewać, że te środki również przedłużają klinicznie skuteczne działanie dawki omawianego produktu.

Podtrzymanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (dzieci w wieku od 2 do 12 lat). Blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego można przedłużyć stosując podtrzymujące dawki cisatrakurium. U dzieci w wieku 2–12 lat dawka 0,02 mg/kg mc. zapewnia około 9 minut dodatkowego skutecznego klinicznie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w trakcie znieczulenia halotanem. Podanie kolejnych dawek podtrzymujących nie wydłuża czasu ich działania.

Nie ma wystarczających danych, aby przedstawić dokładne zalecenia dotyczące dawkowania podtrzymującego u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Niemniej jednak bardzo ograniczone dane z badań klinicznych u dzieci w wieku poniżej 2 lat sugerują, że podczas znieczulenia z zastosowaniem opioidów, dawka podtrzymująca 0,03 mg/kg mc. może przedłużać czas trwania klinicznie skutecznego bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego o 25 minut..

Samoistne ustępowanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Szybkość ustępowania bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego jest niezależna od wielkości podanej dawki cisatrakurium. Podczas znieczulania opioidami lub

halotanem mediana czasu ustępowania bloku od 25 do 75% i od 5 do 95% wynosi odpowiednio około 11 i 28 minut.

Odwracanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołany 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 we wlewie dożylnym

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

W celu podtrzymania bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego produkt Cisatracurium Noridem można stosować w postaci infuzji. Po wystąpieniu objawów samoistnego ustępowania bloku zalecana początkowa szybkość infuzji 3 $\mu\text{g/kg mc./min}$ (0,18 mg/kg/h) pozwala przywrócić zahamowanie 89–99% odpowiedzi T_1 . Po początkowym okresie, potrzebnym do stabilizacji bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, szybkość infuzji od 1 do 2 $\mu\text{g/kg mc./min}$ (od 0,06 do 0,12 mg/kg mc./godz.) powinna być wystarczająca do utrzymania bloku przewodnictwa w podanym zakresie u większości pacjentów.

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

Szybkość wlewu dożylnego konieczna do wymaganego stopnia zablokowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego zależy od stężenia cisatrakurium w roztworze do infuzji, oraz od masy ciała pacjenta. W tabeli poniżej podane są zalecenia dotyczące szybkości infuzji nierozcieńczonego produktu Cisatracurium Noridem.

Szybkość wlewu dożylnego produktu Cisatracurium Noridem

Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka ($\mu\text{g/kg/min}$)				Szybkość wlewu dożylnego
	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 ciągłym wlewie dożylnym ze stałą szybkością nie powoduje zwiększenia lub zmniejszenia stopnia bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Samoistne ustępowanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po zaprzestaniu infuzji produktu cisatrakurium zachodzi z szybkością porównywalną do jego ustępowania po podaniu leku w szybkim wstrzyknięciu dożylnym.

Dawkowanie u noworodków (w wieku poniżej 1 miesiąca)

Stosowanie produktu Cisatracurium Noridem u noworodków nie jest zalecane, ponieważ nie przeprowadzono badań cisatrakurium w tej populacji.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku nie wymagają zmiany dawkowania. U tych pacjentów właściwości farmakodynamiczne cisatrakurium są podobne do tych jakie mają młode osoby dorosłe, chociaż, tak jak w przypadku innych środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, początek działania leku może wystąpić nieco później.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Pacjenci z niewydolnością nerek nie wymagają zmiany dawkowania.

U tych pacjentów właściwości farmakodynamiczne cisatrakurium są podobne do tych jakie mają pacjenci z prawidłową czynnością nerek, lecz początek działania leku może wystąpić nieco później.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Pacjenci w schyłkowych stadiach niewydolności wątroby nie wymagają zmiany dawkowania. U tych pacjentów właściwości farmakodynamiczne cisatrakurium są podobne do tych jakie mają pacjenci z prawidłową czynnością wątroby, lecz początek działania leku może wystąpić nieco wcześniej.

Dawkowanie u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi

Cisatrakurium podany w szybkim pojedynczym wstrzyknięciu (trwającym 5–10 sekund) pacjentom z poważnymi chorobami sercowo-naczyniowymi (klasy I–III wg skali New York Heart Association) poddawanym zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. *Coronary Artery Bypass Graft*, CABG) nie powodował klinicznie istotnej zmiany parametrów sercowo-naczyniowych po żadnej z badanych dawek (do 0,4 mg/kg (8x ED₉₅) łącznie. Jednakże, dane dotyczące zastosowania dawek powyżej 0,3 mg/kg mc. w tej populacji pacjentów są ograniczone.

Nie badano działania cisatrakurium u dzieci poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym.

Dawkowanie u pacjentów na Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT)

Doroślým pacjentom hospitalizowanych w OIT produkt Cisatracurium Noridem można podawać we wstrzyknięciach dożylnych i (lub) w postaci infuzji. Zalecana dawka początkowa cisatrakurium we wlewie dożylnym u dorosłych wynosi 3 µg/kg

mc./min (0,18 mg/kg mc./h). Mogą wystąpić duże różnice osobnicze w wielkości koniecznej dawki i mogą one ulegać zmniejszeniu lub zwiększeniu w miarę upływu czasu. Szybkość infuzji w badaniach klinicznych wynosiła średnio 3 µg/kg mc./min [zakres: od 0,5 do 10,2 µg/kg mc./min (od 0,03 do 0,6 mg/kg/h)]

Po długotrwałym (trwającym do 6 dni) wlewie dożylnym cisatracurium pacjentom hospitalizowanych w OIT mediana czasu samoistnego całkowitego powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wynosiła około 50 minut.

Charakterystyka samoistnego powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po zastosowaniu cisatracurium w postaci infuzji u pacjentów na OIT jest niezależna od czasu trwania wlewu dożylnego.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Cisatracurium Noridem jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na cisatrakurium, atrakurium lub kwas benzenosulfonowy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia wynikające z właściwości produktu

Cisatrakurium poraża mięśnie oddechowe podobnie jak inne mięśnie szkieletowe, nie wpływając, według obecnego stanu wiedzy, na świadomość czy próg odczuwania bólu. Cisatracurium powinien być podawany wyłącznie przez anestezjologa lub lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu i działaniu środków wywołujących zablokowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego lub pod ich nadzorem, w warunkach umożliwiających wykonanie intubacji dotchawiczej, zastosowanie wentylacji kontrolowanej oraz zapewniający odpowiednie wysycenie krwi tętniczej tlenem.

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Cisatracurium Noridem pacjentom, u których wystąpiła nadwrażliwość na inne środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, ponieważ istnieją doniesienia o dużej częstotliwości występowania nadwrażliwości krzyżowej (większej niż 50%) pomiędzy różnymi lekami z tej grupy (patrz punkt 4.3).

Cisatrakurium nie wykazuje istotnych właściwości wagolitycznych czy właściwości blokowania zwojów nerwowych. Dlatego też cisatracurium nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na częstość pracy serca i nie przeciwdziała bradykardii wywoływanej przez wiele leków stosowanych do znieczulenia ogólnego lub przez pobudzenie nerwu błędnego w czasie zabiegu chirurgicznego.

Pacjenci z miastenią lub z innymi zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wykazują znacznie większą wrażliwość na działanie środków wywołujących blok niedepolaryzacyjny. U tych pacjentów zaleca się podawanie cisatracurium w początkowej dawce nie większej niż 0,02 mg/kg mc.

Ciężkie zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej i (lub) elektrolitowej mogą zwiększać lub zmniejszać wrażliwość pacjentów na działanie środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Nie są dostępne informacje o zastosowaniu cisatrakurium c u noworodków w wieku poniżej jednego miesiąca, ponieważ nie był on badany w tej populacji.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania cisatrakurium u pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym w warunkach indukowanej hipotermii (25–28°C). Tak jak w przypadku innych środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, 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; jednak podobnie jak w przypadku innych środków wywołujących blok niedepolaryzacyjny należy u nich wziąć pod uwagę możliwość większego zapotrzebowania na cisatrakurium i skrócenia czasu jego działania .

Produkt Cisatrakurium Noridem jest roztworem hipotonicznym i nie wolno podawać go łącznie z przetaczaną krwią w jednym cewniku dożylnym.

Pacjenci na Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT)

Podczas podawania zwierzętom laboratoryjnym laudanozyny (metabolit cisatrakurium i atrakurium) w dużych dawkach, obserwowano przemijającą hipotonię, a u niektórych gatunków objawy pobudzenia centralnego układu nerwowego. U najbardziej wrażliwych gatunków zwierząt działanie to wystąpiło przy stężeniach laudanozyny w osoczu podobnych do tych, które obserwowano u niektórych pacjentów na OIT po podaniu długotrwałej infuzji atrakurium.

W związku z mniejszą wymaganą szybkością wlewu dożylnego cisatrakurium, stężenia laudanozyny w osoczu wynoszą około jednej trzeciej stężeń obserwowanych po wlewie dożylnym atrakurium.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Liczne produkty leczniczych wpływają na siłę i czas działania środków wywołujących niedepolaryzacyjny blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Są to na przykład:

Nasilenie działania:

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

Upřednie długotrwałe podawanie fenytoiny lub karbamazepiny może osłabiać działanie cisatrakurium.

Upřednie podanie suksametonium nie wpływa na czas trwania niedepolaryzacyjnego bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanego podaniem cisatrakurium we wstrzyknięciu dożylnym; zmian szybkości podawania wlewu dożylnego nie jest konieczna.

Podanie suksametonium w celu przedłużenia czasu trwania zwiótczenia wywołanego przez środki powodujące niedepolaryzacyjny blok może spowodować wystąpienie przedłużonego i złożonego bloku, którego usunięcie za pomocą inhibitorów acetylocholinoesterazy może być trudne.

Niektóre leki mogą niekiedy zaostrzyć lub ujawnić utajoną miastenię lub nawet wywołać zespół miasteniczny, czego następstwem może być zwiększona wrażliwość na działanie środków wywołujących niedepolaryzacyjny blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Do leków takich należą różne antybiotyki, beta-adrenolityki (propranolol, oksprenolol), leki przeciwaritmiczne (prokainamid, chinidyna), leki przeciwréumatyczne (chlorochina, D- penicylamina), trimetafan, chlorpromazyna, sterydy, fenytoina i sole litu.

Leczenie inhibitorami acetylocholinoesterazy, powszechnie stosowane w terapii choroby Alzheimera (takich jak donepezyl) może skrócić czas trwania oraz zmniejszyć nasilenie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanego przez cisatrakurium.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania cisatrakurium u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3) są niewystarczające. Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznané.

Z tego względu produktu Cisatrakurium Noridem nie należy stosować u kobiet w ciąży.

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

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.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy stosowania cisatrakurium. Produkt Cisatracurium Noridem jest zawsze stosowany w skojarzeniu ze środkami wywołującymi znieczulenie ogólne, w związku z czym obowiązują środki ostrożności związane z wykonywaniem przez pacjenta po takim znieczuleniu czynności wymagających koncentracji.

4.8 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych występujących bardzo często, często i niezbyt często ustalono na podstawie połączonych danych z badań klinicznych.

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania określonej w następujący sposób: bardzo często $\geq 1/10$, często $\geq 1/100$ i $< 1/10$, niezbyt często $\geq 1/1000$ i $< 1/100$, rzadko $\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$, bardzo rzadko: $< 1/10\,000$.

Dane z badań klinicznych

Zaburzenia serca		
	Często:	bradykardia
Zaburzenia naczyniowe		
	Często:	niedociśnienie
	Niezbyt często:	zaczerwienienie skóry
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
	Niezbyt często:	skurcz oskrzeli
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
	Niezbyt często:	wysypka
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 mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

	Bardzo rzadko	miopatia, osłabienie siły mięśniowej
--	---------------	--------------------------------------

Nieliczne prace donoszą o występowaniu u ciężko chorych pacjentów przebywających na OIT osłabienia siły mięśniowej i (lub) miopatii po przedłużonym podawaniu leków zwiotczających mięśnie szkieletowe. Większość tych pacjentów otrzymywała równocześnie leki kortykosteroidowe. Zdarzenia te występowały z niewielką częstością w związku z podawaniem cisatrakurium i nie potwierdzono ich związku przyczynowego z tym lekiem.

Zgłaszanie podejrzewanych 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 {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Głównymi objawami przedawkowania cisatrakurium jest przedłużone porażenie mięśni oraz jego następstwa.

Postępowanie

Do chwili powrotu samoistnej, wydolnej czynności oddechowej niezbędne jest utrzymanie wentylacji płuc i odpowiedniego wysycenia krwi tętniczej tlenem. Należy stosować środki wywołujące pełną sedację, ponieważ cisatrakurium nie znosi świadomości. Podanie inhibitorów acetylocholinoesterazy może przyspieszyć powrót przewodnictwa po pojawieniu objawów samoistnego powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Cisatrakurium jest lekiem zwiotczającym mięśnie szkieletowe, kod ATC: M03A C11.

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

W badaniach klinicznych u ludzi wykazano, że cisatrakurium w dawkach stanowiących nawet ośmiokrotność ED₉₅, 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 potrzebna do usunięcia 95% odpowiedzi skurczowej mięśnia przywodziciela kciuka na stymulację nerwu łokciowego (ED₉₅) podczas znieczulenia złożonego przy użyciu opioidu (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), która prowadzi do powstania laudanozyny i monoczwartorzędowego metabolitu akrylanowego. Ten ostatni 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 dorosłych pacjentów

Ogólne właściwości farmakokinetyczne cisatrakurium, oceniane przy użyciu modelu niekompartimentowego, nie były zależne od dawki w badanych zakresach (0,1–0,2 mg/kg mc., tj. dwu i czterokrotność ED₉₅).

Metoda farmakokinetyki populacyjnej potwierdziła to w rozszerzonym zakresie dawek do 0,4 mg/kg mc. (ośmiokrotność ED₉₅). Poniższa tabela przedstawia parametry farmakokinetyczne cisatrakurium po stosowaniu dawek 0,1 i 0,2 mg/kg mc. u zdrowych dorosłych osób.

Parametr	Zakres średnich wartości
Klirens	od 4,7 do 5,7 ml/min/kg

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarym	od 121 do 161 ml/kg
Okres połowicznej eliminacji	od 22 do 29 min

Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

Nie wykazano klinicznie istotnych różnic między parametrami farmakokinetycznymi cisatrakurium u pacjentów w podeszłym wieku a parametrami u młodych osób dorosłych. Charakterystyka ustępowania bloku niedepolaryzacyjnego również pozostaje niezmienną.

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

Nie wykazano klinicznie istotnych różnic między parametrami farmakokinetycznymi cisatrakurium u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek lub z ciężką niewydolnością wątroby a parametrami u zdrowych osób dorosłych. Charakterystyka ustępowania bloku niedepolaryzacyjnego również pozostaje niezmienną.

Farmakokinetyka podczas wlewu dożylnego

Farmakokinetyka cisatrakurium po podaniu we wlewie dożylnym jest podobna do uzyskiwanych po pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym. Charakterystyka powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po zastosowaniu cisatrakurium w postaci infuzji nie zależy od czasu trwania wlewu dożylnego i jest podobna do obserwowanej po jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym.

Farmakokinetyka u pacjentów na Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT)

Farmakokinetyka cisatrakurium u pacjentów hospitalizowanych na OIT otrzymujących produkt w postaci długotrwałych wlewów dożylnych jest podobna do farmakokinetyki u zdrowych osób dorosłych poddawanych zabiegom chirurgicznym, otrzymujących lek dożylnie w postaci wlewów dożylnych lub w pojedynczych wstrzyknięciach. Charakterystyka samoistnego powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po zastosowaniu cisatrakurium w postaci wlewów dożylnych u pacjentów hospitalizowanych na OIT jest niezależna od czasu trwania wlewu dożylnego.

U pacjentów na OIT z nieprawidłową czynnością 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

Toksyczność ostra

Nie mogły zostać przeprowadzone istotne badania dotyczące ostrej toksyczności.

Objawy toksyczności opisano w punkcie „Przedawkowanie”

Toksyczność podostra:

W badaniach po podawaniu wielokrotnym przez trzy tygodnie, przeprowadzonych na psach i małpach, nie wykazano oznak toksyczności specyficznych dla substancji czynnej.

Mutagenność

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 produkt używany rzadko i (lub) krótkotrwale prawdopodobnie nie ma znaczenia klinicznego.

Rakotwórczość

Nie prowadzono badań nad rakotwórczym działaniem produktu.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie przeprowadzono badań wpływu leku na płodność. W badaniach na szczurach nie stwierdzono negatywnego wpływu cisatrakurium na rozwój płodu.

Tolerancja miejscowa

W badaniach dotyczących podania dotętniczego u królików, cisatrakurium było dobrze tolerowane i nie stwierdzono zmian spowodowanych działaniem leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Roztwór kwasu benzenosulfonowego 32% w/v (do korekty pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Niniejszego produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem tych, które wymieniono w punkcie 6.6.

Ponieważ produkt Cisatrakurium Noridem jest trwały tylko w kwaśnych roztworach, nie powinien być mieszany w tej samej strzykawce lub podawany przez tę samą igłę

razem z roztworami zasadowymi, np. tiopentalem sodu. Lek wykazuje niezgodności farmaceutyczne z ketorolakiem z trometamolem oraz z propofolem w emulsji do wstrzykiwań.

6.3 Okres ważności

Okres ważności przed rozcieńczeniem: 2 lata.

Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość produktu przez co najmniej 24 godziny w temperaturze 5°C i 25°C (patrz punkt 6.6).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, za zapewnienie właściwych warunków i czasu przechowywania produktu przed podaniem odpowiada użytkownik, przy czym czas ten nie powinien przekroczyć 24 godzin w temperaturze 2°C – 8°C, chyba, że roztwór został przygotowany kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (w temperaturze od 2°C do 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego określono w punkcie 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml roztworu w przezroczystej ampulce z obojętnego szkła typu I, pudełko zawierające 5 sztuk

10 ml roztworu w przezroczystej ampulce z obojętnego szkła typu I, pudełko zawierające 1 sztukę

5 ml roztworu w przezroczystej ampulce z obojętnego szkła typu I, pudełko zawierające 5 sztuk

5 ml roztworu w przezroczystej ampulce z obojętnego szkła typu I, pudełko zawierające 1 sztukę

2,5 ml roztworu w przezroczystej ampulce z obojętnego szkła typu I, pudełko zawierające 5 sztuk

2,5 ml roztworu w przezroczystej ampulce z obojętnego szkła typu I, pudełko zawierające 1 sztukę

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produkt jest przeznaczony do jednorazowego użycia. Należy stosować wyłącznie roztwory przezroczyste i niemal bezbarwne z tolerancją do jasnożółtych lub zielonawożółtych. Przed zastosowaniem należy skontrolować wygląd roztworu. Jeżeli

wygląd roztworu jest zmieniony lub pojemnik jest uszkodzony, produkt należy wyrzucić.

Rozcieńczony produkt Cisatracurium Noridem jest fizycznie i chemicznie trwały, przez co najmniej 24 godziny w temperaturze 5°C i 25°C w stężeniu 0,1 – 1 mg/ml w wymienionych poniżej płynach infuzyjnych, w pojemnikach polipropylenowych:

roztwór chlorku sodu (0,9% w/v) do infuzji

roztwór glukozy (5% w/v) do infuzji

roztwór chlorku sodu (0,18% w/v) i glukozy (4% w/v) do infuzji

roztwór chlorku sodu (0,45% w/v) i glukozy (2,5% w/v) do infuzji

Ponieważ produkt nie zawiera środków konserwujących, należy go rozcieńczać bezpośrednio przed zastosowaniem. W innym wypadku należy go przechowywać zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 6.3.

W warunkach symulujących infuzję przez końcówkę w kształcie litery Y wykazano, że Cisatracurium Noridem nie wykazuje niezgodności farmaceutycznych z następującymi lekami powszechnie stosowanymi w okresie okołoperacyjnym: cytrynianem fentanylu i chlorowodorkiem midazolamu. Jeżeli inne leki są podawane przez tę samą założoną na stałe igłę lub kaniulę, co produkt Cisatracurium Noridem, zaleca się, żeby po wstrzyknięciu każdego leku przepłukać układ stosowną ilością odpowiedniego płynu do podawania dożylnego, np. roztworu chlorku sodu do infuzji (0,9% w/v).

Podobnie jak w przypadku innych leków podawanych dożylnie, jeśli jako miejsce wstrzyknięcia wybiera się małą żyłę, po podaniu produktu Cisatracurium Noridem należy przepłukać ją odpowiednim płynem do podawania dożylnego, np. roztworem chlorku sodu do infuzji (0,9% w/v).

Instrukcja otwierania ampulki

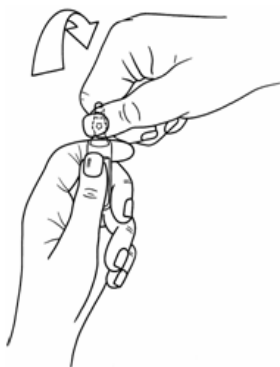
Ampułki są wykonane w technologii nacięcia w jednym punkcie – OPC (One Point Cut) i należy je otwierać według poniższej instrukcji:

- Trzymać ampulkę w jednej ręce za jej dolną część, w sposób pokazany na ilustracji nr 1.
- Schwycić drugą ręką górną część ampulki, układając kciuk powyżej kolorowej kropki, i przycisnąć w sposób wskazany na ilustracji nr 2.



Ilustracja nr 1

Ilustracja nr 2



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Noridem Enterprises Ltd
Evagorou & Makariou,
Mitsi Building 3
Office 115, 1065 Nicosia, Cypr

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

22306

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2015.02.18
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2018.11.29

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05/07/2021