

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cisatracurium Accordpharma, 2 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Cisatracurium Accordpharma, 2 mg/mL

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

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

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji.

Roztwór bezbarwny do jasnożółtego lub zielonawożółtego, praktycznie bez widocznych cząstek stałych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

Produkt leczniczy Cisatracurium Accordpharma jest niedepolaryzacyjnym lekiem blokującym przewodnictwo nerwowo-mięśniowe o średnio długim czasie działania, przeznaczonym do podawania dożylnego.

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cisatracurium Accordpharma wskazany jest do stosowania podczas zabiegów chirurgicznych i innych zabiegów u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku od 1 miesiąca życia. Cisatracurium Accordpharma wskazany jest również do stosowania u pacjentów dorosłych wymagających intensywnej terapii. Produkt leczniczy Cisatracurium Accordpharma może być stosowany pomocniczo w znieczuleniu ogólnym lub sedacji w Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT) w celu zwiotczenia mięśni szkieletowych oraz ułatwienia stosowania intubacji dotchawiczej i wentylacji mechanicznej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Cisatracurium Accordpharma należy podawać wyłącznie lub pod nadzorem anestezjologa lub lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu i działaniu leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Muszą być dostępne warunki umożliwiające wykonanie

intubacji dotchawiczej, utrzymanie wentylacji płucnej oraz odpowiednie wysycenie krwi tętniczej tlenem.

Należy zaznaczyć, że produktu leczniczego Cisatracurium Accordpharma nie należy mieszać w tej samej strzykawce ani podawać przez tę samą igłę razem z propofolem w postaci emulsji do wstrzykiwań lub z roztworami o odczynie zasadowym, np. tiopentalem sodu (patrz punkt 6.2).

Produkt leczniczy Cisatracurium Accordpharma nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących i jest przeznaczony do zastosowania wyłącznie u jednego pacjenta.

Zalecenia dotyczące monitorowania

W celu indywidualnego dostosowania dawki, podczas podawania produktu leczniczego Cisatracurium Accordpharma, zaleca się monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, podobnie jak w przypadku innych leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Podanie we wstrzyknięciach dożylnych

Dawkowanie u dorosłych

Intubacja dotchawicza. Zalecana dawka produktu leczniczego Cisatracurium Accordpharma w intubacji wynosi u dorosłych 0,15 mg/kg mc. Ta dawka stwarza dobre do doskonałych warunki do intubacji dotchawiczej po upływie 120 sekund od podania produktu leczniczego Cisatracurium Accordpharma po indukcji znieczulenia propofolem.

Większe dawki skracają czas rozpoczęcia bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Tabela 1. podsumowuje dane farmakodynamiczne dla cisatracurium podawanego zdrowym, dorosłym pacjentom w dawkach 0,1-0,4 mg/kg mc. podczas znieczulenia opioidem (tiopental+fentanyl+midazolam) lub propofolem.

Tabela 1: Dane farmakodynamiczne po podaniu różnych dawek cisatracurium

Początkowa dawka cisatracurium (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 ciąg czterech bodźców wywołana supramaksymalną stymulacją elektryczną nerwu łokciowego.

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

Dawka podtrzymująca. Blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego można przedłużyć stosując podtrzymujące dawki Cisatracurium Accordpharma. Dawka 0,03 mg/kg mc., podana podczas znieczulania opioidami lub propofolem, przedłuża klinicznie skuteczny blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego 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 cisatracurium. Podczas znieczulania opioidami lub propofolem mediana czasu ustępowania od 25% do 75% i od 5% do 95% bloku wynosi odpowiednio około 13 i 30 minut.

Odwracanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołany przez cisatracurium można łatwo odwrócić podając standardowe dawki inhibitorów acetylocholinoesterazy. Po podaniu produktu, 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 4 i 9 minut.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży

Intubacja dotchawicza (dzieci w wieku od 1 miesiąca życia do 12 lat): Podobnie jak u dorosłych zalecana, początkowa dawka cisatracurium wynosi 0,15 mg/kg mc., podawana w szybkim wstrzyknięciu trwającym 5 do 10 sekund. Ta dawka stwarza dobre do doskonałych warunki do intubacji dotchawiczej, która może być wykonana po upływie 120 sekund od podania cisatracurium. Dane farmakodynamiczne dotyczące tej dawki przedstawiono w tabelach 2, 3 i 4.

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

U dzieci w wieku od 1 miesiąca do 12 lat, cisatracurium wykazuje krótszy kliniczny czas działania i szybsze spontaniczne ustępowanie bloku w porównaniu z obserwowanymi u dorosłych w podobnych warunkach znieczulenia ogólnego. Zaobserwowano niewielkie różnice w profilu farmakodynamicznym pomiędzy pacjentami w wieku od 1 do 11 miesięcy i w wieku od 1 roku do 12 lat, które zostały przedstawione w tabelach 2 i 3.

Tabela 2. Dzieci w wieku od 1 miesiąca do 11 miesięcy

Dawka cisatracurium (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

Tabela 3. Dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat

Dawka cisatracurium (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	2,3	3,0	43
0,15	Opioid	2,6	3,6	38

Jeżeli cisatracurium nie jest wymagane 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 zostały przedstawione w tabeli 4.

Tabela 4. Dzieci w wieku od 2 do 12 lat

Dawka cisatrakurium (mg/kg mc.)	Rodzaj znieczulenia	Czas do 90% zniesienia (min)	Czas do maksymalnego zniesienia (min)	Czas do 25% samoistnego powrotu T ₁ (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 i młodzieży (patrz punkt 4.5).

Podczas stosowania halotanu można spodziewać się przedłużenia klinicznie skutecznego działania dawki cisatrakurium maksymalnie o 20%. Nie są dostępne informacje dotyczące stosowania cisatrakurium u dzieci podczas znieczulenia innymi lekami znieczulającymi z grupy fluorowęglowodorów. Nie mniej jednak można się spodziewać, że te produkty również przedłużają klinicznie skuteczne działanie dawki cisatrakurium.

Dawka podtrzymująca (dzieci w wieku od 2 do 12 lat). Blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego można przedłużyć podając podtrzymujące dawki 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. Stosowanie 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 mediana czasu ustępowania od 25% do 75% i od 5% do 95% bloku wynosi odpowiednio około 11 i 28 min.

Odwracanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołany cisatrakurium można łatwo odwrócić podając standardowe dawki inhibitorów acetylocholinoesterazy. Po podaniu leku, powodującego odwrócenie bloku, w momencie powrotu średnio 13% odpowiedzi T₁, średni czas ustępowania od 25% do 75% bloku oraz do pełnego ustąpienia klinicznych objawów bloku (T₄: T₁ ≥ 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 produkt leczniczy Cisatrakurium Accordpharma można stosować w postaci infuzji. Zalecana początkowa szybkość infuzji 3 µg/kg mc./min (0,18 mg/kg mc./h) pozwala przywrócić 89-99% zahamowanych odpowiedzi T₁. Po początkowym okresie, potrzebnym do ustabilizowania się bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, szybkość infuzji od 1 do 2 µg/kg mc./min (od 0,06 do 0,12 mg/kg mc./h) powinna być wystarczająca by utrzymać zablokowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w podanym zakresie u większości pacjentów.

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

Szybkość infuzji zależy od stężenia cisatracurium w roztworze do infuzji, niezbędnego stopnia zablokowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego oraz od masy ciała pacjenta. W tabeli 5. podane są zalecenia dotyczące szybkości infuzji nierozcieńczonego produktu leczniczego Cisatracurium Accordpharma.

Tabela 5. Szybkość podawania produktu leczniczego Cisatracurium Accordpharma (2 mg/ml)

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

Podawanie produktu w infuzji ciągłej nie wiązało się z postępującym zwiększeniem lub zmniejszeniem stopnia zablokowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Samoistne ustępowanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po zaprzestaniu infuzji zachodzi z szybkością porównywalną do jego ustępowania po pojedynczym podaniu we wstrzyknięciu dożylnym (pojedynczy bolus).

Dawkowanie u noworodków (w wieku poniżej 1 miesiąca życia)

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

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku nie wymagają zmiany dawkowania. U tych pacjentów parametry farmakodynamiczne produktu leczniczego są podobne do występujących u osób młodszych, chociaż tak jak w przypadku innych leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, początek działania produktu leczniczego może wystąpić nieco później.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Pacjenci z niewydolnością nerek nie wymagają zmiany dawkowania. U tych pacjentów właściwości farmakodynamiczne cisatracurium są podobne do występujących u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, ale początek działania może wystąpić nieco później.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Pacjenci ze schyłkową niewydolnością wątroby nie wymagają zmiany dawkowania. U tych pacjentów właściwości farmakodynamiczne cisatracurium są podobne do obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, ale początek działania może wystąpić nieco wcześniej.

Dawkowanie u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi

Podawanie cisatracurium pacjentom z ciężkimi chorobami sercowo-naczyniowymi (klasa I-III wg NYHA), w trakcie pomostowania aortalno - wieńcowego (CABG), w szybkim pojedynczym wstrzyknięciu (trwającym 5 do 10 sekund) nie było związane z klinicznie istotną zmianą parametrów sercowo-naczyniowych po żadnej z badanych dawek (do 0,4 mg/kg mc. łącznie (8 x ED₉₅)). Jednakże istnieją ograniczone dane dla dawek powyżej 0,3 mg/kg mc. w tej populacji pacjentów.

Cisatracurium nie było badane u dzieci poddanych zabiegowi kardiochirurgicznemu.

Dawkowanie u pacjentów w Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT)

Produkt leczniczy Cisatracurium Accordpharma może być podawany w szybkim wstrzyknięciu dożylnym i (lub) w postaci infuzji dorosłym pacjentom w OIT.

Początkowo pacjentom dorosłym w OIT zaleca się podawanie w postaci infuzji z szybkością 3 $\mu\text{g}/\text{kg mc./min}$ (0,18 mg/kg mc./h). U pacjentów 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 (0,03-0,6 mg/kg mc./h)].

W tabeli 6 podane są zalecenia odnośnie szybkości infuzji nierozcieńczonego produktu leczniczego Cisatracurium Accordpharma (5 mg/ml).

Po długotrwałym (do 6 dni) podawaniu cisatracurium w postaci infuzji, mediana czasu do samoistnego całkowitego powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego u pacjentów w OIT wynosiła 50 minut.

Tabela 6. Szybkość podawania produktu leczniczego Cisatracurium Accordpharma (5 mg/ml)

Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka (µg /kg mc./min)				Szybkość infuzji
	1,0	1,5	2,0	3,0	
70	0,8	1,2	1,7	2,5	ml/h
100	1,2	1,8	2,4	3,6	ml/h

Profil samoistnego powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po stosowaniu cisatracurium w postaci infuzji u pacjentów w OIT jest niezależny od czasu trwania infuzji.

4.3 Przeciwwskazania

Cisatracurium Accordpharma jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na cisatracurium, atrakurium lub kwas benzenosulfonowy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specyficzne ostrzeżenia dotyczące produktu

Cisatracurium poraża mięśnie oddechowe podobnie jak inne mięśnie szkieletowe, nie wpływając, według obecnego stanu wiedzy, na świadomość i próg odczuwania bólu. Produkt leczniczy Cisatracurium Accordpharma powinien być podawany wyłącznie przez lub pod nadzorem anestezjologa lub lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu i działaniu leków wywołujących zablokowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Muszą być dostępne warunki umożliwiające wykonanie intubacji dotchawiczej, prowadzenie wentylacji płuc oraz odpowiednie wysycenie krwi tętniczej tlenem.

Należy zachować ostrożność podczas podawania Cisatracurium Accordpharma pacjentom, u których wystąpiła nadwrażliwość na inne leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, ponieważ istnieją doniesienia o dużej częstości występowania nadwrażliwości krzyżowej (większej niż 50%) między lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (patrz punkt 4.3).

Cisatracurium nie wykazuje istotnych właściwości wagołitycznych lub właściwości blokowania zwojów nerwowych. Z tego powodu Cisatracurium Accordpharma 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 tych pacjentów zaleca się podawanie początkowej dawki 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 leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Nie ma dostępnych informacji o zastosowaniu 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 u świń z predyspozycją do wystąpienia hipertermii złośliwej wykazują, że cisatrakurium nie wyzwała tego zespołu chorobowego.

Nie ma badań dotyczących stosowania cisatrakurium u pacjentów poddawanych zabiegom w warunkach indukowanej hipotermii (od 25 do 28°C). Tak jak w przypadku innych leków 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; jednakże tak jak w przypadku innych leków wywołujących blok niedepolaryzacyjny, czas działania produktu leczniczego może być krótszy, a dawki cisatrakurium niezbędne do zastosowania większe.

Produkt leczniczy Cisatrakurium Accordpharma jest roztworem hipotonicznym i nie wolno podawać go jednocześnie z przetaczaną krwią w tej samej linii infuzyjnej.

Pacjenci w Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT):

Podczas podawania zwierzętom laboratoryjnym laudanozyny, metabolitu cisatrakurium i atrakurium, w dużych dawkach, obserwowano przemijający spadek ciśnienia krwi, a u niektórych gatunków wzmożenie mózgowych objawów pobudzenia. U najbardziej wrażliwych gatunków zwierząt, te działania występowały przy stężeniu laudanozyny w osoczu podobnym do tego obserwowanego u niektórych pacjentów OIT po długotrwałym podawaniu atrakurium w postaci infuzji.

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

Pojawiły się nieliczne doniesienia, że u pacjentów w OIT, którym podawano atrakurium i inne leki, obserwowano napady padaczkowe. Pacjenci ci mieli zwykle jedno lub więcej schorzeń predysponujących do tych napadów (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

Wiele leków wpływa na nasilenie i (lub) czas działania leków wywołujących blok niedepolaryzacyjny przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, należą do nich:

Leki nasilające działanie:

leki znieczulające, takie jak enfluran, izofluran i halotan (patrz punkt 4.2) i ketamina, inne leki wywołujące blok niedepolaryzacyjny przewodnictwa nerwowo-mięśniowego oraz inne leki, takie jak antybiotyki (w tym antybiotyki aminoglikozydowe, 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 pochodne tiazydowe, mannitol, acetazolamid), sole magnezu i sole litu, leki blokujące przewodnictwo w zwojach nerwowych (trimetafan, heksametonium).

Rzadko, niektóre produkty lecznicze mogą zaostrzyć lub ujawnić ukrytą miastenię lub nawet wywołać zespół miasteniczny, czego następstwem może być zwiększona wrażliwość na działanie leków wywołujących niedepolaryzacyjny blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Do leków takich należą różne antybiotyki, leki beta-adrenolityczne (propranolol, oksprenolol), leki przeciwarytmiczne (prokainamid, chinidyna), leki przeciwreumatyczne (chlorochina, D-penicylamina), trimetafan, chlorpromazyna, steroidy, fenytoina i lit.

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

Leki osłabiające działanie:

Wcześniejsze długotrwałe podawanie fenytoiny lub karbamazepiny może zmniejszyć działanie cisatrakurium.

Leczenie z zastosowaniem inhibitorów acetylocholinoesterazy, powszechnie wykorzystywanych w terapii choroby Alzheimera, takich jak donepezyl, może skrócić czas trwania oraz zmniejszyć nasilenie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanego przez cisatrakurium.

Leki obojętne:

Uprzednie podanie suksametonium nie wpływa ani na czas trwania bloku niedepolaryzacyjnego wywołanego podaniem cisatrakurium 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 lub płodu, przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produktu leczniczego Cisatrakurium Accordpharma nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy cisatrakurium lub jego metabolity przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. 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 płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Te środki ostrożności nie odnoszą się do produktu leczniczego Cisatrakurium Accordpharma. Cisatrakurium Accordpharma jest zawsze stosowany jednocześnie z lekami stosowanymi w znieczuleniu ogólnym, dlatego należy postępować zgodnie z ogólnymi środkami ostrożności w postępowaniu po znieczuleniu ogólnym.

4.8 Działania niepożądane

Dla określenia częstości występowania działań niepożądanych określanych jako częste do niezbyt częstych, wykorzystano dane z wewnętrznych, zbiorczych badań klinicznych.

Częstość i klasyfikacja jak następuje:

bardzo często ($\geq 1/10$);

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);

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

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

Dane z badań klinicznych

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

Dane zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu

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.

W bardzo rzadkich przypadkach donoszono

o występowaniu ciężkich reakcji anafilaktycznych u pacjentów otrzymujących cisatrakurium w połączeniu z jednym lub kilkoma innymi lekami anestetycznymi.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo rzadko Miopatia, osłabienie mięśni

Istnieją doniesienia o występowaniu u ciężko chorych pacjentów w oddziałach intensywnej terapii osłabienia siły mięśniowej i (lub) miopatii po przedłużonym podawaniu leków zwiotczających mięśnie szkieletowe. Większość pacjentów otrzymywała równocześnie leki kortykosteroidowe. Nieliczne zdarzenia były związane ze stosowaniem cisatrakurium, lecz relacja przyczynowa nie została ustalona.

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.

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 produktu Cisatrakurium Accordpharma.

Postępowanie lecznicze

Do chwili powrotu samoistnej, wydolnej czynności oddechowej niezbędne jest utrzymanie wentylacji płuc i odpowiedniego wysycenia krwi tętniczej tlenem. Należy stosować leki 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

Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zwiotczające mięśnie działające obwodowo
kod ATC: M03A C11

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

Działania farmakodynamiczne

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

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 inhibitory acetylocholinoesterazy, takie jak neostygmina lub edrofonium.

ED₉₅ (dawka potrzebna do zniesienia 95% odpowiedzi skurczowej mięśnia przywodziciela kciuka na stymulację nerwu łokciowego) cisatrakurium podczas znieczulenia złożonego z użyciem 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

Metabolizm/Eliminacja

W organizmie człowieka cisatrakurium podlega degradacji w fizjologicznym zakresie wartości pH i temperatury w reakcji eliminacji Hofmanna (proces chemiczny), tworząc laudanozynę i monoczwartorzędowy metabolit akrylanowy. Monoczwartorzędowy metabolit akrylanowy jest hydrolizowany przez nieswoiste esterazy osoczone tworząc monoczwartorzędowy metabolit alkoholowy. Eliminacja cisatrakurium jest w dużym stopniu niezależna od czynności narządów wewnętrznych, ale wątroba i nerki są głównymi drogami klirensu jego metabolitów. Metabolity te nie wykazują właściwości blokowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Farmakokinetyka u pacjentów dorosłych

Ogólne właściwości farmakokinetyczne cisatrakurium, oceniane za pomocą modelu niekompartimentowego, nie były zależne od dawki w badanych zakresach (0,1-0,2 mg/kg mc, tj. 2-4 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 cisatrakurium po stosowaniu dawek 0,1 i 0,2 mg/kg mc. u zdrowych dorosłych osób 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
Okres półtrwania w fazie eliminacji	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. Profil ustępowania bloku niedepolaryzacyjnego jest również niezmienny.

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

Nie wykazano klinicznie istotnych różnic między parametrami farmakokinetycznymi cisatrakurium u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek lub z krańcową niewydolnością wątroby, a parametrami u zdrowych osób 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 w 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 Terapii (OIT)

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

U pacjentów w OIT z zaburzoną 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

Istotne badania dotyczące toksyczności ostrej nie mogły być przeprowadzone. Objawy toksyczne zostały opisane w punkcie 4.9.

Toksyczność podostra

Badania po podaniu wielokrotnym przez trzy tygodnie, przeprowadzone u psów i małp, nie wykazały oznak toksyczności specyficznych dla produktu.

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 ma wątpliwe znaczenie kliniczne.

Rakotwórczość

Nie prowadzono badań nad rakotwórczym działaniem produktu leczniczego.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność. W badaniach dotyczących reprodukcji u szczurów 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 produktu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas benzenosulfonowy, roztwór
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wykazano, że rozkład cisatrakurium następuje szybciej w roztworze płynu Ringera stabilizowanego mleczanem oraz w roztworze składającym się z 5% dekstrozy i płynu Ringera stabilizowanego mleczanem, niż w płynach do infuzji wymienionych w punkcie 6.6.

Dlatego rozcieńczanie produktu leczniczego Cisatrakurium Accordpharma płynem Ringera stabilizowanego mleczanem oraz roztworem składającego się z 5% dekstrozy i płynem Ringera stabilizowanego mleczanem, do przygotowania roztworu do infuzji, nie jest zalecane.

Ponieważ produkt leczniczy Cisatrakurium Accordpharma jest stabilny tylko w roztworach o odczynie kwaśnym, nie należy go mieszać w tej samej strzykawce lub podawać jednocześnie przez tę samą igłę z roztworami o odczynie zasadowym, np. tiopentalem sodowym. Produkt leczniczy wykazuje niezgodności farmaceutyczne z ketorolakim, trometamolem lub propofolem w postaci emulsji do wstrzykiwań.

6.3 Okres ważności

Okres ważności przed rozcieńczeniem:

18 miesięcy

Okres ważności po rozcieńczeniu:

Stabilność chemiczną i fizyczną wykazano przez co najmniej 24 godziny w temperaturze od 5°C do 25°C (patrz punkt 6.6).

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej roztwór należy wykorzystać niezwłocznie. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowywania odpowiada użytkownik. Czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cisatracurium Accordpharma 2 mg/ml:

Fiolki o objętości 2,5 ml w opakowaniu po 5 fiolek.

Fiolki o objętości 5 ml w opakowaniu po 5 fiolek.

Fiolki o objętości 10 ml w opakowaniu po 5 fiolek.

Fiolki z przezroczystego szkła typu I, zamknięte korkiem z gumy bromobutylowej i wieczkiem typu snap-cap.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Należy stosować tylko klarowne, prawie bezbarwne do jasnożółtych lub zielonawożółtych, roztwory. Przed podaniem produkt należy ocenić wizualnie i jeśli wygląd roztworu uległ zmianie lub pojemnik jest uszkodzony, produkt musi zostać usunięty.

Rozcieńczony roztwór w stężeniach od 0,1 do 2 mg/ml zachowuje stabilność fizyczną i chemiczną przez 24 godziny w temperaturze od 5°C do 25°C, przechowywany w workach z polichlorku winylu lub polipropylenu, w następujących płynach infuzyjnych:

Sodu chlorek (0,9% w/v) do podawania w infuzji dożylniej

Głukoza (5% w/v) do podawania w infuzji dożylniej

Sodu chlorek (0,18%) i glukoza (4% w/v) do podawania w infuzji dożylniej

Sodu chlorek (0,45%) i glukoza (2,5% w/v) do podawania w infuzji dożylniej

Ponieważ produkt nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących, należy go rozcieńczać bezpośrednio przed podaniem. Jeśli rozcieńczony roztwór nie jest podany natychmiast, należy go przechowywać jak podano w punkcie 6.3.

Wykazano, że produkt leczniczy Cisatracurium Accordpharma jest zgodny z następującymi powszechnie stosowanymi lekami w okresie okołoperacyjnym, jeśli jest łączony podczas jednoczesnego podawania do drenu do infuzji przez łącznik „Y”: alfentanilu chlorowodorek, droperydol, fentanilu cytrynian, midazolamu chlorowodorek i sufentanilu cytrynian. Jeśli przez tę samą igłę lub kaniulę są podawane inne produkty lecznicze, zaleca się dokładne przepłukanie igły lub kaniuli przez którą był podany ten produkt za pomocą właściwego płynu do infuzji, np. sodu chlorek do infuzji dożylnych (0,9% w/v).

Podobnie jak w przypadku innych produktów podawanych dożylnie, jeśli do iniekcji wybrano żyłę

o małej średnicy, po podaniu produktu leczniczego Cisatracurium Accordpharma żyłę należy przepłukać odpowiednim płynem infuzyjnym np. sodu chlorkiem do infuzji dożylnych (0,9 % w/v).

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

26654

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.09.2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.12.2023