

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 2 mg cisatracurium (w postaci cisatracuriowego bezyłanu).

Każda ampułka 2,5 ml zawiera 5 mg cisatracurium.

Każda ampułka 5 ml zawiera 10 mg cisatracurium.

Każda ampułka 10 ml zawiera 20 mg cisatracurium.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/do infuzji.

Przejrzysty, bezbarwny lub żółtawy roztwór, wolny od widocznych cząstek stałych.

pH roztworu 3.0-3.8

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cisatracurium Kalceks jest wskazany do stosowania podczas zabiegów chirurgicznych oraz podczas innych zabiegów u osób dorosłych oraz dzieci powyżej 1 miesiąca życia. Może być stosowany także u osób dorosłych wymagających intensywnej opieki medycznej. Cisatracurium Kalceks może być stosowany w terapii uzupełniającej podczas znieczulenia ogólnego lub z lekami uspokajającymi na Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT) w celu zwiótczenia mięśni szkieletowych oraz ułatwienia stosowania intubacji dotchawiczej i wentylacji mechanicznej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Cisatracurium należy podawać wyłącznie pod nadzorem anestezjologów lub innych lekarzy, którzy są zaznajomieni z zastosowaniem i działaniem środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Muszą być dostępne urządzenia do intubacji dotchawiczej i utrzymania wentylacji płucnej oraz odpowiedniego natlenienia tętniczego.

Należy pamiętać, że Cisatracurium Kalceks nie należy mieszać w tej samej strzykawce ani podawany przez tę samą igłę razem z propofolem emulsją do wstrzykiwań lub z roztworami zasadowymi, np. z sodu tiopentalem (patrz punkt 6.2).

Cisatracurium Kalceks nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących i jest przeznaczony do jednorazowego użycia.

Wskazówki dotyczące monitorowania

Podobnie jak w przypadku innych leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, w celu indywidualnego dostosowania dawki, podczas podawania cisatracurium zaleca się monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Dawkowanie

- **Podanie we wstrzyknięciach dożylnych**

Dawkowanie u dorosłych

Intubacja dotchawicza

Zalecana dawka cisatrakurium wynosi u dorosłych 0,15 mg/kg mc. Ta dawka stwarza dobre do doskonałych warunki do intubacji dotchawiczej po upływie 120 sekund od podania cisatrakurium po indukcji znieczulenia propofolem.

Większe dawki skracają czas rozpoczęcia bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Poniższa tabela podsumowuje średnią farmakodynamikę cisatrakurium podanego zdrowym, dorosłym pacjentom w dawkach 0,1-0,4 mg/kg mc. podczas znieczulenia złożonego przy użyciu opioidu (tiopental/fentanyl/midazolam) lub propofolu.

Tabela nr 1: Średnia farmakodynamika cisatrakurium w zależności od wielkości stosowanej dawki

Początkowa dawka cisatrakurium mg/kg mc	Rodzaj znieczulenia	Czas do 90% zniesienia T1* (minuty)	Czas do maksymalnego zniesienia T1* (minuty)	Czas do 25% samoistnego powrotu T1* (minuty)
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

* Pojedyncza odpowiedź skurczowa T1, 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%.

Dawka podtrzymująca

Blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego można przedłużyć stosując podtrzymujące dawki cisatrakurium. 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

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 około 13 i 30 minut.

Odwracanie

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 ($T4:T1 \geq 0,7$) wynosi odpowiednio 4 i 9 minut.

Dzieci i młodzież

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

Podobnie jak u dorosłych początkowa dawka cisatrakurium wynosi 0,15 mg/kg mc., podawana w szybkim wstrzyknięciu trwającym 5-10 sekund. Ta dawka stwarza dobre do doskonałych warunki do intubacji dotchawiczej po upływie 120 sekund od podania. Dane farmakodynamiczne dotyczące tej dawki przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela nr 2, Tabela nr 3 i Tabela nr 4).

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

U dzieci w wieku od 1 miesiąca do 12 lat cisatrakurium wykazuje krótszy czas efektywnego trwania i szybsze spontaniczne ustępowanie bloku w porównaniu z obserwowanymi u dorosłych w podobnych warunkach znieczulenia ogólnego. Zostały zaobserwowane niewielkie różnice w profilu farmakodynamicznym między dziećmi w wieku 1-11 miesięcy życia i 1 roku do 12 lat. Szczegóły zostały przedstawione w Tabeli nr 2 oraz Tabeli nr 3.

Tabela nr 2: Dzieci w wieku 1 miesiąca do 11 miesięcy

Dawka cisatrakurium (mg/kg mc.)	Rodzaj znieczulenia	Czas do 90% zniesienia (minuty)	Czas do maksymalnego zniesienia (minuty)	Czas do 25% samoistnego powrotu T1 (minuty)
0,15	Halotan	1,4	2,0	52
0,15	Opioid	1,4	1,9	47

Tabela nr 3: Dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat

Dawka cisatrakurium (mg/kg mc.)	Rodzaj znieczulenia	Czas do 90% zniesienia (minuty)	Czas do maksymalnego zniesienia (minuty)	Czas do 25% samoistnego powrotu T1 (minuty)
0,15	Halotan	2,3	3,0	43
0,15	Opioid	2,6	3,6	38

Jeżeli cisatrakurium nie jest wymagany do intubacji: można zastosować dawki mniejsze niż 0,15 mg/kg mc. Dane farmakodynamiczne dotyczące dawek 0,08 i 0,1 mg/kg mc. u dzieci w wieku 2-12 lat zostały przedstawione w Tabeli nr 4.

Tabela nr 4: Dzieci w wieku od 2 do 12 lat

Dawka cisatrakurium (mg/kg mc.)	Rodzaj znieczulenia	Czas do 90% zniesienia (minuty)	Czas do maksymalnego zniesienia (minuty)	Czas do 25% samoistnego powrotu T1 (minuty)
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 oczekiwać przedłużenia o 20% klinicznie skutecznego działania dawki cisatrakurium. Nie są dostępne informacje dotyczące stosowania cisatrakurium u dzieci podczas znieczulenia innymi środkami znieczulającymi z grupy chlorowcowanych węglowodorów, ale można się spodziewać, że te środki również przedłużają klinicznie skuteczne działanie dawki produktu 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 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 minut.

Odwracanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego

Blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołany cisatrakurium można łatwo odwrócić podając standardowe dawki inhibitorów acetylocholinoesterazy. 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, po podaniu środka powodującego odwrócenie bloku w momencie powrotu średnio 13% odpowiedzi T_1 .

• **Podanie w postaci infuzji**

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

W celu podtrzymania bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego produkt Cisatrakurium Kalceks 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 mc./h) pozwala przywrócić zahamowanie 89-99% odpowiedzi T_1 . Po początkowym okresie, potrzebnym do ustabilizowania się bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, szybkość infuzji od 1 do 2 $\mu\text{g/kg mc./min}$ (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 cisatrakurium w roztworze do infuzji, od niezbędnego stopnia zablokowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego oraz od masy ciała pacjenta. W tabeli poniżej podane są zalecenia co do szybkości infuzji nierozcieńczonego produktu Cisatrakurium Kalceks, 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji.

Tabela nr 5: Szybkość podawania produktu Cisatrakurium Kalceks (2 mg/ml) w postaci infuzji

Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka ($\mu\text{g/kg/min}$)				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

Ciągły wlew o stałej szybkości nie wiązał 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.

- **Dawkowanie u pacjentów w Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT)**

Cisatrakurium może być podawane w szybkim wstrzyknięciu dożylnym i (lub) w postaci infuzji dorosłym pacjentom w OIT.

Początkowo zaleca się podawanie dorosłym pacjentom w OIT cisatrakurium w postaci infuzji z szybkością 3 µg/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 do 0,6 mg/kg mc./h)].

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku nie wymagają zmiany dawkowania. U tych pacjentów parametry farmakodynamiczne cisatrakurium są podobne do występujących u osób młodszych, 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 występujących u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, ale początek działania może wystąpić nieco później.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Pacjenci w krańcowych stadiach niewydolności wątroby nie wymagają zmiany dawkowania. U tych pacjentów właściwości farmakodynamiczne cisatrakurium 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 cisatrakurium w szybkim wstrzyknięciu (trwającym 5-10 sekund) dorosłym pacjentom z poważnymi chorobami sercowo-naczyniowymi (Klasa I-III wg skali New York Heart Association) poddawanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) 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 dane dotyczące zastosowania dawek powyżej 0,3 mg/kg mc. w tej populacji pacjentów są ograniczone).

Zastosowanie cisatrakurium u dzieci poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym nie było badane.

Dawkowanie u noworodków (w wieku poniżej 1 miesiąca)

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

Sposób podawania

Podanie dożylne (*iv.*).

Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cisatrakurium, atrakurium lub kwas benzenosulfonowy lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

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 i próg odczuwania bólu. Cisatrakurium powinno być podawane 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 odpowiednie wysycenie krwi tętniczej tlenem.

Należy zachować dużą ostrożność podczas podawania cisatrakurium pacjentom, u których wystąpiła nadwrażliwość na inne środki 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).

Cisatrakurium nie wykazuje istotnych właściwości wago-litycznych lub 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 z innymi zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wykazują znacznie większą wrażliwość na działanie środków wywołujących blok niedepolaryzacyjny. U tych pacjentów zaleca się podawanie początkowej dawki nie większej niż 0,02 mg/kg masy ciała.

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

Nie są dostępne informacje o zastosowaniu cisatrakurium u noworodków w wieku poniżej 1 miesiąca, ponieważ nie było ono badane 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 wyzwala tego zespołu.

Brak 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 zwiotczenia będzie w tych warunkach znacznie mniejsza.

Nie badano działania cisatrakurium u pacjentów z oparzeniami; jednak, podobnie jak w przypadku innych środków wywołujących blok niedepolaryzacyjny, u pacjentów z oparzeniami czas działania cisatrakurium może być krótszy, a dawki niezbędne do zastosowania większe.

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

Pacjenci w Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT)

Podczas podawania zwierzętom laboratoryjnym laudanozyny (metabolit cisatrakurium i atrakurium) w dużych dawkach, obserwowano przemijający spadek ciśnienia krwi, a u niektórych gatunków wzmożenie efektów pobudzeniowych mózgu. U najbardziej wrażliwych gatunków zwierząt, działanie

to wystąpiło przy stężeniach laudanozyny w osoczu podobnych do tych, które obserwowano u niektórych pacjentów w OIT po podaniu długotrwałej infuzji atrakurium.

W związku z mniejszą wymaganą 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 drgawki. 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

Wiele leków wpływa na siłę i czas działania środków wywołujących blok niedepolaryzacyjny przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Są to na przykład:

Zwiększające działanie:

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

W rzadkich przypadkach niektóre leki mogą zaostrzyć lub ujawnić ukrytą 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, leki beta-adrenolityczne (propranolol, oksprenolol), leki przeciwartmyczne (prokainamid, chinidyna), leki przeciwreumatyczne (chlorochina, D-penicylamina), trimetafan, chlorpromazyna, steroidy, fenytoina i oraz lit.

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

Leki zmniejszające działanie:

Zmniejszone działanie zaobserwowano w przypadku uprzedniego długotrwałego podawanie fenytoiny lub karbamazepiny.

Leczenie z zastosowaniem inhibitorów acetylocholinoesterazy, powszechnie wykorzystywanych w terapii choroby Alzheimera (np. 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, płodu, przebieg porodu i rozwój

pourodzeniowy (patrz punkt 5.3) są niewystarczające. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Cisatracurium Kalceks nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

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

Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Jednak, ze względu na krótki okres półtrwania substancji, wpływ na karmione dziecko nie jest przewidywany, jeśli karmienie piersią zostanie wznowione po ustąpieniu działania produktu leczniczego. Jako środek ostrożności, nie należy kontynuować karmienia piersią podczas leczenia oraz zalecane jest wstrzymać się od karmienia piersią przez pięć okresów półtrwania cisatracurium tj. przez około 3 godziny po ostatniej dawce lub po zakończeniu infuzji cisatracurium.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy stosowania produktu Cisatracurium Kalceks. Cisatracurium jest zawsze stosowane jednocześnie ze środkami wywołującymi znieczulenie ogólne. Należy zachować środki ostrożności związane z wpływem znieczulenia ogólnego na zdolność wykonywania czynności przez pacjenta.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania, określonej w następujący sposób: 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 ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko Reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny

Po podaniu leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe obserwowano występowanie reakcji anafilaktycznych o różnym stopniu ciężkości, w tym wstrząs anafilaktyczny. Istnieją doniesienia o bardzo rzadkim występowaniu ciężkich reakcji anafilaktycznych u pacjentów otrzymujących produkt cisatracurium w połączeniu z jednym lub kilkoma innymi lekami anestetycznymi.

Zaburzenia serca

Często Bradykardia

Zaburzenia naczyń

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo rzadko Miopatia, osłabienie siły mięśniowej

Nieliczne prace donoszą 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 korytkosteroidowe. Nie zostało potwierdzone, że występowanie tych objawów było związane przyczynowo ze stosowaniem cisatracurium.

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 podmiotowe i przedmiotowe

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

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 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 zwiotczające mięśnie działające obwodowo: inne czwartorzędowe związki amoniowe, kod ATC: M03AC11.

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

Mechanizm działania

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 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 masy ciała.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Metabolizm i 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 osób dorosłych

Ogólne właściwości farmakokinetyczne cisatrakurium, oceniane przy użyciu modelu niekompartimentowego, nie były zależne od dawki w badanych zakresach (0,1-0,2 mg/kg masy ciała, tj. 2-4 x ED₉₅).

Metoda farmakokinetyki populacyjnej potwierdziła to w rozszerzonym zakresie dawek do 0,4 mg/kg masy ciała (8 x ED₉₅). Tabela poniżej przedstawia parametry farmakokinetyczne cisatrakurium po stosowaniu dawek 0,1 i 0,2 mg/kg masy ciała u zdrowych dorosłych osób.

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	22 do 29 minut

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 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 w postaci infuzji, jak i w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym. Profil ustępowania bloku po podaniu cisatrakurium w postaci infuzji 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 lek dożylnie w postaci infuzji lub w pojedynczych wstrzyknięciach. Po stosowaniu cisatrakurium w postaci infuzji u pacjentów w OIT profil ustępowania bloku nie zależy od czasu trwania infuzji.

Stężenia metabolitów są większe u pacjentów w OIT z nieprawidłową czynnością nerek i (lub) wątroby (patrz punkt 4.4). Metabolity te nie biorą udziału w blokowaniu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Objawy toksyczne zostały opisane w punkcie 4.9.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Badania po podaniu wielokrotnym przez trzy tygodnie, przeprowadzone na psach i małpach, 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.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu 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 produktu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas benzenosulfonowy (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi poza wymienionymi w punkcie 6.6.

Ponieważ cisatrakurium jest trwałe tylko w kwaśnych roztworach, nie powinno być mieszane w tej samej strzykawce lub podawane przez tę samą igłę razem z roztworami zasadowymi (np. sodu tiopentalem).

Produkt wykazuje niezgodności farmaceutyczne z trometamolu ketorolakiem oraz z propofolem w emulsji do wstrzyknięć.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta ampułka: 18 miesięcy

Okres ważności po rozcieńczeniu:

Wykazano fizyczną i chemiczną trwałość po otwarciu ampułki przez przynajmniej 24 godziny, jeżeli przechowywana jest w temperaturze 2-8°C oraz 25°C (patrz punkt 6.6).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeżeli metoda otwierania/rozcieńczania nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2,5 ml, 5 ml lub 10 ml roztworu umieszczono w ampułkach z bezbarwnego szkła typu I, z punktem OPC (z punktem cięcia).

Ampułki są oznaczone kolorową obwódką, w innym kolorze dla każdej objętości.

Pięć ampulek umieszcza się w osłonce z PVC, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Do użytku jednorazowego.

Produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po otwarciu ampułki.

Przed zastosowaniem należy skontrolować wygląd roztworu. Leku nie należy stosować, jeśli widoczne są jakiegokolwiek oznaki zepsucia (np. widoczne cząstki).

Rozcieńczony produkt Cisatracurium Kalceks jest fizycznie i chemicznie trwały przez przynajmniej 24 h, jeżeli przechowywany jest w temperaturze 2-8°C oraz 25°C, w stężeniu 0,1 mg/ml w następujących płynach infuzyjnych w kontakcie z strzykawkami z polipropylenu lub poliwęglanu, rurkami z polietylenu lub PVC oraz workami infuzyjnymi z polipropylenu lub PVC:

- sodu chlorek 9 mg/ml (0,9%), roztwór do wstrzykiwań;
- glukoza 50 mg/ml (5%), roztwór do wstrzykiwań;
- sodu chlorek 1,8 mg/ml (0,18%) oraz glukoza 40 mg/ml (4%), roztwór do wstrzykiwań;
- sodu chlorek 4,5 mg/ml (0,45%) oraz glukoza 25 mg/ml (2,5%) roztwór do wstrzykiwań.

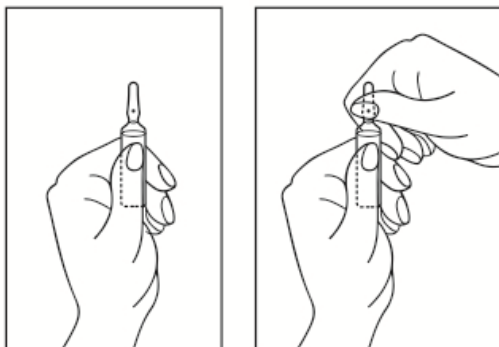
W warunkach symulujących infuzję przez końcówkę w kształcie litery Y wykazano, że cisatracurium nie wykazuje niezgodności farmaceutycznych z następującymi, powszechnie stosowanymi w okresie okołooperacyjnym, lekami: alfentanylem chlorowodorkiem, droperidolem, fentanylem cytrynianem, midazolamu chlorowodorkiem i sufentanylem cytrynianem.

Jeżeli inne leki są podawane przez tę samą co cisatracurium, założoną na stałe, igłę lub kaniulę, zaleca się żeby po wstrzyknięciu każdego leku przepłukać układ stosowaną ilością odpowiedniego płynu do infuzji, np. sodu chlorku 9 mg/ml (0,9%), roztwór do wstrzykiwań.

Podobnie, jak w przypadku innych leków podawanych dożylnie, jeśli jako miejsce wstrzyknięcia wybiera się małą żyłę, po podaniu cisatracurium należy przepłukać ją odpowiednim płynem do infuzji, np. sodu chlorku 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań.

Instrukcja otwierania ampułki:

1. Obróć ampułkę z kolorowym punktem do góry. Jeśli w górnej części ampułki znajduje się jakiegokolwiek roztwór, delikatnie dotknij palcem, aby dostać całe rozwiązanie do dolnej części ampułki.
2. Użyj obu rąk, aby otworzyć; trzymając dolną część ampułki w jednej ręce, drugą ręką oderwij górną część ampułki w kierunku od kolorowego punktu (patrz zdjęcia poniżej).



Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E
1057 Rīga
Łotwa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 25584

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.10.2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.02.2022 r.