

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cisatracurium Noridem 2 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampule o objemu 2,5 ml obsahuje 5 mg cisatracuria.

Jedna ampule o objemu 5 ml obsahuje 10 mg cisatracuria.

Jedna ampule o objemu 10 ml obsahuje 20 mg cisatracuria.

Jeden ml roztoku obsahuje 2 mg cisatracuria ve formě cisatracurium-besilátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.

Bezbarvý až světle žlutý či zelenožlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Cisatracurium Noridem je střednědobě působící nedepolarizující neuromuskulární blokátor určený k intravenóznímu podání.

Přípravek Cisatracurium Noridem je indikován k použití při chirurgických či jiných výkonech u dospělých a dětí ve věku od 1 měsíce. Přípravek Cisatracurium Noridem je rovněž indikován u dospělých vyžadujících intenzivní péči. Přípravek Cisatracurium Noridem se používá jako doplněk celkové anestezie nebo sedace na jednotce intenzivní péče (JIP), k relaxaci kosterního svalstva a k usnadnění endotracheální intubace a mechanické ventilace.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Cisatracurium Noridem má být podáván pouze anesteziology nebo jinými lékaři, kteří jsou obeznámeni s použitím a účinkem přípravků, které blokují svalový přenos, nebo pod jejich dohledem. K dispozici musí být vybavení k tracheální intubaci a udržení plicní ventilace a adekvátního okysličení arteriální krve.

Upozorňujeme, že přípravek Cisatracurium Noridem nemá být míchán ve stejné injekční stříkačce nebo podáván současně stejnou jehlou jako injekční emulze propofolu nebo s alkalickými roztoky, jako je roztok sodné soli thiopentalu. (viz bod 6.2).

Přípravek Cisatracurium Noridem neobsahuje žádnou antimikrobiální konzervační látku a je určen k použití pro jednoho pacienta.

Doporučení k monitorování

Stejně jako u jiných neuromuskulárních blokátorů se během používání přípravku Cisatracurium Noridem doporučuje monitorovat nervosvalové funkce, aby bylo možné přizpůsobit dávkování potřebám jednotlivých pacientů.

Podání intravenózní bolusovou injekcí

Dávkování u dospělých

Endotracheální intubace. Doporučená dávka přípravku Cisatracurium Noridem u dospělých je 0,15 mg/kg (tělesné hmotnosti). Po indukci anestezie propofolem navodí tato dávka dobré až vynikající podmínky pro endotracheální intubaci 120 sekund po podání přípravku Cisatracurium Noridem.

Vyšší dávky zkrátí dobu do nástupu neuromuskulární blokády.

Tabulka 1 shrnuje průměrné farmakodynamické údaje při podání přípravku Cisatracurium Noridem v dávkách 0,1 až 0,4 mg/kg (tělesné hmotnosti) zdravým dospělým pacientům během anestezie pomocí opioidů (thiopental/fentanyl/midazolam) nebo propofolu.

Tabulka 1: Průměrné farmakodynamické údaje po podání různých dávek cisatracurium

Úvodní dávka přípravku Cisatracurium Noridem mg/kg (tělesné hmotnosti)	Látka použitá k anestezii	Doba do dosažení 90% suprese T1* (minuty)	Doba do dosažení maximální suprese T1* (minuty)	Doba do 25% spontánního zotavení 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

* T1 jednorázová svalová odpověď (*single twitch*) m. adductor pollicis při jednorázové stimulaci a současně první komponenta odpovědi při sekvenci čtyř opakovaných stimulací (*train-of-four*) po supramaximální elektrické stimulaci n. ulnaris.

Enfluranová nebo isfluranová anestezie může prodloužit klinický účinek úvodní dávky přípravku Cisatracurium Noridem až o 15 %.

Udržování relaxace. Neuromuskulární blokádu lze prodloužit udržovacími dávkami přípravku Cisatracurium Noridem. Dávka 0,03 mg/kg (tělesné hmotnosti) prodlouží klinicky účinnou neuromuskulární blokádu při opioidní nebo propofolové anestezii přibližně o 20 minut.

Po sobě jdoucí udržovací dávky nevedou k progresivnímu prodlužování účinku.

Spontánní zotavení. Jakmile začne být patrné spontánní zotavování z neuromuskulární blokády, není doba do úplného zotavení závislá na velikosti podané dávky přípravku Cisatracurium Noridem. Při opioidní nebo propofolové anestezii je medián doby od 25 do 75% zotavení přibližně 13 minut a od 5 do 95 % zotavení přibližně 30 minut.

Zrušení neuromuskulární blokády. Neuromuskulární blokáda navozená podáním přípravku Cisatracurium Noridem je snadno reverzibilní standardními dávkami inhibitorů cholinesterázy. Po podání inhibitoru cholinesterázy při přibližně 10% zotavení T1 činí průměrná doba zotavení od 25 do 75% přibližně 4 minuty a do plného klinického zotavení (poměr T4:T1 \geq 0,7) je přibližně 9 minut.

Dávkování u pediatrické populace

Endotracheální intubace (pediatrická populace od 1 měsíce do 12 let): Stejně jako u dospělých je doporučená dávka k endotracheální intubaci přípravku Cisatracurium Noridem 0,15 mg/kg (tělesné hmotnosti) podaná rychle během 5 až 10 sekund. Tato dávka navodí dobré až vynikající podmínky pro endotracheální intubaci 120 sekund po podání přípravku Cisatracurium Noridem. Farmakodynamické údaje pro tuto dávku jsou uvedeny v tabulkách 2, 3 a 4.

Přípravek Cisatracurium Noridem nebyl hodnocen k intubaci pediatrických pacientů třídy ASA III-IV. Údaje o použití přípravku Cisatracurium Noridem u pediatrických pacientů mladších 2 let podstupujících prodloužený nebo rozsáhlý chirurgický výkon jsou omezené.

U pediatrických pacientů ve věku od 1 měsíce až 12 let má přípravek Cisatracurium Noridem kratší klinický účinek a rychlejší spontánní zotavení než u dospělých za podobných podmínek. Mezi věkovými skupinami od 1 měsíce do 11 měsíců a od 1 roku až 12 let byly pozorovány malé rozdíly ve farmakodynamickém profilu, které jsou shrnuty v tabulkách 2 a 3.

Tabulka 2: Pediatrickí pacienti ve věku od 1 měsíce do 11 měsíců

Dávka přípravku Cisatracurium Noridem mg/kg (tělesné hmotnosti)	Látka použitá k anestezii	Doba do dosažení 90% suprese (minuty)	Doba do dosažení maximální suprese (minuty)	Doba do 25% spontánního zotavení T1 (minuty)
0,15	Halotan	1,4	2,0	52
0,15	Opioid	1,4	1,9	47

Tabulka 3: Pediatrickí pacienti ve věku od 1 do 12 let

Dávka přípravku Cisatracurium Noridem mg/kg (tělesné hmotnosti)	Látka použitá k anestezii	Doba do dosažení 90% suprese (minuty)	Doba do dosažení maximální suprese (minuty)	Doba do 25% spontánního zotavení T1 (minuty)
0,15	Halotan	2,3	3,0	43
0,15	Opioid	2,6	3,6	38

Pokud není přípravek Cisatracurium Noridem nutný k intubaci: může být dávka nižší než 0,15 mg/kg. Farmakodynamické údaje pro dávky 0,08 a 0,1 mg/kg u pediatrických pacientů ve věku 2 až 12 let jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Pediatrickí pacienti ve věku 2 až 12 let

Dávka přípravku Cisatracurium Noridem mg/kg (tělesné hmotnosti)	Látka použitá k anestezii	Doba pro dosažení 90% suprese (minuty)	Doba do dosažení maximální suprese (minuty)	Doba do 25% spontánního zotavení T1 (minuty)
0,08	Halotan	1,7	2,5	31
0,1	Opioid	1,7	2,8	28

Podávání přípravku Cisatracurium Noridem po předchozí aplikaci suxamethonia nebylo u pediatrických pacientů hodnoceno (viz bod 4.5).

Lze očekávat, že halotan může prodloužit klinicky účinek podané dávky přípravku Cisatracurium Noridem až o 20 %. Nejsou k dispozici žádné informace o použití přípravku Cisatracurium Noridem u dětí při anestezii jinými anestetiky ze skupiny halogenovaných éterů, ale lze očekávat, že tyto látky rovněž prodlouží klinický účinek podané dávky přípravku Cisatracurium Noridem.

Udržování relaxace (pediatrickí pacienti ve věku 2–12 let). Neuromuskulární blokádu lze prodlužovat udržovacími dávkami přípravku Cisatracurium Noridem. U pediatrických pacientů ve věku 2 až 12 let při halotanové anestezii prodlouží dávka 0,02 mg/kg (tělesné hmotnosti) další klinicky účinnou neuromuskulární blokádu přibližně o 9 minut. Podávání opakovaných udržovacích dávek nevede k progresivní prodloužení účinku.

Pro doporučení specifické dávky k udržování relaxace u pediatrických pacientů ve věku do 2 let nejsou k dispozici dostatečné údaje. Velmi omezené údaje z klinických studií u pediatrických pacientů mladších 2 let však naznačují, že udržovací dávka 0,03 mg/kg může prodloužit klinicky účinnou neuromuskulární blokádu při opioidní anestezii až o 25 minut.

Spontánní zotavení. Jakmile začne být patrné spontánní zotavení z neuromuskulární blokády, není doba do úplného zotavení závislá na velikosti podané dávky přípravku Cisatracurium Noridem. Při opioidní nebo halotanové anestezii je průměrná doba od 25% zotavení do 75% zotavení přibližně 11 minut a od 5% do 95% zotavení přibližně 28 minut.

Zrušení neuromuskulární blokády. Neuromuskulární blokáda navozená po podání přípravku Cisatracurium Noridem je snadno reverzibilní po podání standardními dávkami inhibitorů cholinesterázy. Po podání inhibitoru cholinesterázy při průměrném 13% zotavení T1 činí průměrná doba zotavení od 25% do 75% přibližně 2 minuty a do plného klinického zotavení (poměr T4:T1 \geq 0,7) přibližně 5 minut.

Podání intravenózní infuzí

Dávkování u dospělých a dětí ve věku od 2 do 12 let

Udržení neuromuskulární blokády je dosaženo infuzí přípravku Cisatracurium Noridem. Po prvních známkách spontánního zotavování se k obnovení 89% až 99% suprese T1 doporučuje úvodní rychlost infuze 3 mikrogramy/kg/min (0,18 mg/kg/h). Po úvodním období stabilizace neuromuskulární blokády má k udržení blokády v tomto rozpětí postačovat u většiny pacientů podávání infuze rychlostí 1 až 2 mikrogramy/kg/min (0,06 až 0,12 mg/kg/h).

Podávání přípravku Cisatracurium Noridem během isofluranové nebo enfluranové anestezie může vyžadovat snížení rychlosti infuze až o 40 % (viz bod 4.5).

Rychlost infuze závisí na koncentraci cisatracurium v infuzním roztoku, na požadovaném stupni neuromuskulární blokády a na tělesné hmotnosti pacienta. Tabulka 5 uvádí pokyny pro podávání nezředěného přípravku Cisatracurium Noridem.

Tabulka 5: Rychlost podávání přípravku Cisatracurium Noridem

Pacient (tělesná hmotnost) (kg)	Dávka (mikrogramy/kg/min)				Rychlost infuze
	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
-----	-----	-----	-----	-----	------

Kontinuální infuze přípravku Cisatracurium Noridem konstantní rychlostí není spojena s progresivním vzestupem nebo poklesem účinku blokujícího nervosvalový přenos.

Po zastavení infuze přípravku Cisatracurium Noridem probíhá spontánní zotavování z neruromuskulární blokády srovnatelnou rychlostí jako po podání jednorázové bolusové dávky.

Dávkování u novorozenců (ve věku do 1 měsíce)

Použití přípravku Cisatracurium Noridem u novorozenců se nedoporučuje, protože nebyl u této populace pacientů hodnocen.

Dávkování u starších pacientů

U starších pacientů není nutná úprava dávky. Farmakodynamický profil přípravku Cisatracurium Noridem je u těchto pacientů podobný jako u mladších dospělých pacientů, avšak, podobně jako u jiných blokátorů nervosvalového přenosu, může být nástup účinku lehce opožděn.

Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

U pacientů se selháním ledvin není nutná úprava dávky. Farmakodynamický profil přípravku Cisatracurium Noridem je u těchto pacientů podobný jako u pacientů s normální funkcí ledvin, avšak nástup účinku může být lehce opožděn.

Dávkování u pacientů s poruchou funkce jater

U pacientů s terminální fází jaterního selhávání není nutná úprava dávky. U těchto pacientů má přípravek Cisatracurium Noridem podobný farmakodynamický profil, jaký byl pozorován u pacientů s normální funkcí jater, ale nástup účinku může být mírně urychlen.

Dávkování u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním

Při podání rychlé bolusové injekce (během 5 až 10 sekund) dospělým pacientům se závažným kardiovaskulárním onemocněním (New York Heart Association třídy I-III) podstupujících aortokoronární bypass (CABG), nebylo podávání cisatracurium spojeno s klinicky významnými kardiovaskulárními účinky v žádné z hodnocených dávek (až do dávky 0,4 mg/kg včetně (8 x ED₉₅)). U této skupiny pacientů jsou k dispozici pouze omezené údaje týkající se dávek vyšších než 0,3 mg/kg tělesné hmotnosti.

Podávání přípravku Cisatracurium Noridem dětem podstupujícím kardiokirurgický výkon nebylo hodnoceno.

Dávkování u pacientů na jednotce intenzivní péče (JIP)

Přípravek Cisatracurium Noridem lze podávat dospělým pacientům na jednotce intenzivní péče bolusovou dávkou a/nebo infuzí.

U dospělých pacientů na jednotce intenzivní péče se doporučuje počáteční rychlost infuze přípravku Cisatracurium Noridem 3 mikrogramy/kg (tělesné hmotnosti)/min (0,18 mg/kg/h). Mezi jednotlivými pacienty mohou být velké rozdíly v požadavcích na dávkování, které se mohou s časem zvyšovat nebo snižovat. V klinických studiích byla průměrná rychlost infuze 3 mikrogramy/kg/min [rozmezí 0,5 až 10,2 mikrogramů/kg (tělesné hmotnosti)/min (0,03 až 0,6 mg/kg/h)].

Průměrná doba do plného spontánního zotavení po dlouhodobé (až 6 dní trvající) infuzi přípravku Cisatracurium Noridem u pacientů na jednotce intenzivní péče byla přibližně 50 minut.

Profil zotavení po infuzích přípravku Cisatracurium Noridem pacientům na jednotkách intenzivní péče není závislý na délce trvání infuze.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek Cisatracurium Noridem je kontraindikováno u pacientů se známou hypersenzitivitou na cisatrakurium, atrakurium nebo kyselinu besilovou.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Specifická témata týkající se přípravku

Cisatrakurium paralyzuje dýchací svaly i ostatní kosterní svaly, ale nemá žádný známý vliv na vědomí nebo práh vnímání bolesti. Přípravek Cisatrakurium Noridem má být podáván pouze anesteziology nebo jinými lékaři, kteří jsou obeznámeni s použitím a účinkem blokátorů nervosvalového přenosu, nebo pod jejich dohledem. Musí být k dispozici zařízení k endotracheální intubaci a udržování plicní ventilace a adekvátního okysličení arteriální krve.

Při podávání přípravku Cisatracurium Noridem pacientům, u kterých byla prokázána hypersenzitivita na jiné blokátory nervosvalového přenosu, je třeba postupovat opatrně, protože byla hlášena vysoká míra zkřížené senzitivity (více než 50 %) mezi blokátory nervosvalového přenosu (viz bod 4.3).

Cisatrakurium nemá významné vagolytické ani ganglioplegické vlastnosti. Přípravek Cisatracurium Noridem proto nemá klinicky významný účinek na srdeční frekvenci a nepůsobí proti bradykardii vyvolané mnohými anestetiky nebo vagovou stimulací během chirurgického výkonu.

Pacienti s myasthenia gravis a jinými onemocněními postihující nervosvalový přenos vykazují značně zvýšenou citlivost vůči nedepolarizujícím blokátorům nervosvalového přenosu. Doporučuje se, aby u těchto pacientů nebyla úvodní dávka vyšší než 0,02 mg/kg.

Závažné poruchy acidobazické rovnováhy a/nebo rovnováhy elektrolytů v séru mohou zvyšovat nebo snižovat citlivost pacientů k blokátorům nervosvalového přenosu.

Neexistují žádné informace o použití cisatrakuria u novorozenců mladších než jeden měsíc, neboť jeho podávání nebylo u této věkové skupiny hodnoceno.

Podání cisatrakuria nebylo hodnoceno u pacientů s maligní hypertermií v anamnéze. Studie u prasat náchylných k maligní hypertermii naznačují, že cisatrakurium nepůsobí jako spouštěč tohoto syndromu.

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící podání cisatrakuria pacientům podstupujícím chirurgické výkony v řízené hypotermii (25 až 28 °C). Lze očekávat, že rychlost infuze potřebná k udržení adekvátní chirurgické relaxace bude za těchto podmínek bude významně nižší.

Podání cisatrakuria pacientům s popáleninami nebylo hodnoceno, nicméně stejně jako u jiných nedepolarizujících neuromuskulárních blokátorů je třeba vzít v úvahu možnost vyšších nároků na dávkování a kratší trvání účinku, pokud je přípravek Cisatracurium Noridem podáván těmto pacientům.

Přípravek Cisatracurium Noridem je hypotonický roztok a nesmí být aplikován do stejné infuzní linky jako krevní transfuze.

Pacienti na jednotce intenzivní péče (JIP):

Podání laudanosu, metabolitu cisatrakuria a atrakuria ve vysokých dávkách laboratorním zvířatům bylo spojeno s tranzitorní hypotenzí a u některých živočišných druhů s excitačními účinky na centrální nervový systém. U nejcitlivějších druhů zvířat se tyto účinky objevily při plazmatických koncentracích laudanosu podobných těm, které byly pozorovány u některých pacientů na jednotkách intenzivní péče po prodloužené infuzi atrakuria.

V souladu se sníženými požadavky na rychlost infuze cisatrakuria jsou plazmatické koncentrace laudanosinu přibližně třetinové ve srovnání s infuzí atrakuria.

U pacientů na jednotce intenzivní péče, kterým bylo podáno atrakurium a další látky, byl vzácně hlášen výskyt epileptických záchvatů. U těchto pacientů byl obvykle přítomen jeden nebo více faktorů predisponujících ke vzniku záchvatů (např. kraniální trauma, hypoxická encefalopatie, edém mozku, virová encefalitida, urémie). Příčinná souvislost s laudanosinem nebyla prokázána.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bylo prokázáno, že mnoho léčivých přípravků ovlivňuje intenzitu a/nebo trvání účinku nedepolarizujících blokátorů nervosvalového přenosu, včetně následujících:

Zesílení účinku:

Anestetika, jako jsou enfluran, isofluran, halotan (viz bod 4.2) a ketamin, jiné nedepolarizující blokátory nervosvalového přenosu nebo jiné přípravky, jako jsou antibiotika (včetně aminoglykosidů, polymyxinů, spektinomycinu, tetracyklinů, linkomycinu a klindamycinu), antiarytmika (včetně propranololu, blokátorů vápníkových kanálů, lidokainu, prokainamidu a chinidinu), diuretika (včetně furosemidu a případně thiazidů, mannitolu a acetazolamidu), soli hořčičku a lithia a ganglioplegika (trimetafan, hexamethonium).

Vzácně mohou některé léčivé přípravky zhoršit nebo odhalit latentní myasthenia gravis nebo dokonce navodit myastenický syndrom; může dojít ke zvýšené citlivosti na nedepolarizující blokátory nervosvalového přenosu. Mezi takové přípravky patří různá antibiotika, beta-blokátory (propranolol, oxprenolol), antiarytmika (prokainamid, chinidin), antirevmatika (chlorochin, D-penicilamin), trimetafan, chlorpromazin, steroidy, fenytoin a lithium.

Podání suxamethonia k prodloužení účinku nedepolarizujících blokátorů nervosvalového přenosu může vést k prodloužené a komplexní blokádě, která může být obtížně reverzibilní inhibitory cholinesterázy.

Zeslabení účinku:

Zeslabení účinku je pozorováno po předchozí dlouhodobé aplikaci fenytoinu nebo karbamazepinu.

Léčba inhibitory cholinesterázy, jež se běžně používají k léčbě Alzheimerovy choroby, např. donepezilem, může zkrátit trvání a snížit intenzitu neuromuskulární blokádou vyvolanou cisatrakuriem.

Bez účinku:

Předchozí podání suxamethonia nemá žádný vliv na trvání neuromuskulární blokády po bolusových dávkách přípravku Cisatrakurium Noridem ani na požadavky na rychlost jeho infuze.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání cisatrakuria těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie prováděné na zvířatech z pohledu vlivu na těhotenství, embryofetální/fetální vývoj, porod a postnatální vývoj nejsou dostatečné (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Přípravek Cisatrakurium Noridem se nemá podávat během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se cisatrakurium nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Nelze vyloučit riziko pro kojené dítě. Vzhledem ke krátkému poločasů se však neočekává vliv na kojené dítě, pokud matka znovu zahájí kojení až po odeznění účinků látky. Jako preventivní opatření má být kojení během léčby přerušeno a doporučuje se zdržet se dalšího kojení po dobu pěti eliminačních poločasů cisatrakuria, tj. přibližně 3 hodiny po poslední dávce nebo po ukončení infuze cisatrakuria.

Fertilita

Studie fertility nebyly provedeny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Toto opatření není pro použití cisatrakuria relevantní. Přípravek Cisatrakurium Noridem bude vždy použit v kombinaci s celkovým anestetikem, a proto se na něj vztahují obvyklá bezpečnostní opatření týkající se vykonávání činnosti vyžadujících zvýšenou pozornost po celkové anestezii.

4.8 Nežádoucí účinky

Ke stanovení frekvence výskytu velmi častých až méně častých nežádoucích účinků byly použity údaje ze souhrnných interních klinických studií.

Pro klasifikaci frekvence výskytu byla použita následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $<1/1\ 000$), velmi vzácné ($<1/10\ 000$).

Údaje z klinických studií

<u>Srdeční poruchy</u>		
	Časté	Bradykardie
<u>Cévní poruchy</u>		
	Časté	Hypotenze
	Méně časté	Zrudnutí kůže
<u>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</u>		
	Méně časté	Bronchospasmus
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáň</u>		
	Méně časté	Vyrážka
<i>Údaje po uvedení na trh</i>		
<u>Poruchy imunitního systému</u>		
	Velmi vzácné	Anafylaktická reakce, anafylaktický šok
Po podání neuromuskulárních blokátorů byly pozorovány anafylaktické reakce různého stupně závažnosti, včetně anafylaktického šoku. Velmi vzácně byly hlášeny závažné anafylaktické reakce u pacientů, kterým bylo podáno cisatrakurium v kombinaci s jedním nebo více anestetiky.		
<u>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</u>		
	Velmi vzácné	Myopatie, svalová slabost
Bylo hlášeno několik případů svalové slabosti a/nebo myopatie po prolongovaném podávání svalových relaxancií u těžce nemocných pacientů na jednotce intenzivní péče. Většina pacientů dostávala současně kortikosteroidy. Tyto příhody byly v souvislosti s cisatrakuriem hlášeny vzácně a příčinná souvislost nebyla prokázána.		

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky a známky

Jako hlavní známku předávkování přípravkem Cisatracurium Noridem lze očekávat prolongovanou svalovou paralýzu a její následky.

Léčba

Dokud se neobnoví dostatečné spontánní dýchání, je nezbytné udržovat plicní ventilaci a okysličení arteriální krve. Protože cisatracurium nenarušuje vědomí, bude nutná plná sedace. Jakmile se objeví známky spontánního zotavování, lze jej urychlit podáním inhibitorů cholinesterázy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Cisatracurium je neuromuskulární blokátor.
ATC kód: M03AC11.

Mechanismus účinku

Cisatracurium je středně dlouho působící nedepolarizující relaxans kosterního svalstva ze skupiny benzylisochinolinových derivátů.

Farmakodynamické účinky

Klinické studie u člověka prokázaly, že podávání cisatracurium není spojenou s na dávce závislým uvolňováním histaminu, a to ani při dávkách odpovídajících až 8x ED₉₅.

Cisatracurium se váže na cholinergní receptory motorické nervosvalové ploténky, čímž antagonizuje působení acetylcholinu a kompetitivně blokuje nervosvalový přenos. Tento účinek lze snadno zrušit inhibitory cholinesterázy, např. neostigminem nebo edrofoniem.

ED₉₅ (dávka potřebná k dosažení 95% suprese svalového záškubu (*twitch response*) m. adductor pollicis při stimulaci n. ulnaris) u cisatracurium při opioidní anestezii (thiopental/fentanyl/midazolam) se odhaduje na 0,05 mg/kg tělesné hmotnosti.

ED₉₅ cisatracurium u dětí během halotanové anestezie je 0,04 mg/kg.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Biotransformace/eliminace

Cisatracurium za fyziologického pH a fyziologické teploty v organismu podléhá degradaci prostřednictvím Hofmannovy eliminace (chemický proces) za vzniku laudanosinu a monokvarterního akrylátového metabolitu. Tento monokvarterní akrylát podléhá hydrolýze nespecifickými

plazmatickými esterázami za vzniku monokvarterního alkoholového metabolitu. Eliminace cisatrakuria je převážně nezávislá na orgánech, avšak jeho metabolity jsou vylučovány především játry a ledvinami.

Tyto metabolity nezpůsobují blokádu nervosvalového přenosu.

Farmakokinetika u dospělých pacientů

Nekompartmentová farmakokinetika cisatrakuria není v hodnoceném dávkovém rozmezí (0,1 až 0,2 mg/kg, tj. 2 až 4 x ED₉₅) závislá na velikosti dávky.

Populační farmakokinetické modelování potvrzuje a rozšiřuje tato zjištění až na dávky 0,4 mg/kg (8 x ED₉₅). Farmakokinetické parametry po podání cisatrakuria zdravým dospělým chirurgickým pacientům v dávkách 0,1 a 0,2 mg/kg shrnuje následující tabulka:

Parametr	Rozsah průměrných hodnot
Clearance	4,7 až 5,7 ml/min/kg
Distribuční objem v ustáleném stavu	121 až 161 ml/kg
Eliminační poločas	22 až 29 min

Farmakokinetika u starších pacientů

Mezi staršími a mladšími dospělými pacienty nejsou ve farmakokinetice cisatrakuria klinicky významné rozdíly. Průběh zotavování se rovněž nemění.

Farmakokinetika u pacientů s poruchou funkce ledvin/jater

Mezi pacienty s terminálním selháním ledvin nebo terminálním selháním jater a zdravými dospělými pacienty nejsou ve farmakokinetice cisatrakuria klinicky významné rozdíly. Průběh zotavování se rovněž nemění.

Farmakokinetika při infuzích

Farmakokinetika cisatrakuria je po jeho podání infuzí podobná jako po podání jednorázovou bolusovou injekcí. Průběh zotavování po infuzi cisatrakuria nezávisí na délce trvání infuze a je podobný jako po jednorázových bolusové injekci.

Farmakokinetika u pacientů na jednotce intenzivní péče (JIP)

Farmakokinetika cisatrakuria u pacientů na JIP, jimž jsou podávány prolongované infuze, je obdobná jako farmakokinetika u zdravých dospělých chirurgických pacientů, jimž jsou podávány infuze nebo jednorázové bolusové injekce. Profil zotavování po podání infuzí cisatrakuria pacientům na JIP není závislý na délce podávání infuze.

U pacientů na JIP s poruchami funkcí ledvin a/nebo jater jsou přítomny vyšší koncentrace metabolitů viz bod 4.4). Tyto metabolity se nepodílejí na blokáde nervosvalového přenosu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Smysluplné akutní studie s cisatrakuriem nebylo možné provést. Příznaky toxicity viz bod 4.9.

Subakutní toxicita

Studie s opakovaným podáváním po dobu tří týdnů u psů a opic neprokázaly žádné toxické známky specifické pro danou sloučeninu.

Mutagenita

V *in vitro* mikrobiálním testu nebylo cisatracurium mutagenní v koncentracích až do 5000 mikrogramů/misku.

V *in vivo* cytogenetické studii na potkanech se subkutánními dávkami až 4 mg/kg nebyly zřejmé žádné chromozomální abnormality.

V *in vitro* testu mutagenity u buněk myšičího lymfomu bylo cisatracurium mutagenní v koncentracích 40 mikrogramů/ml a vyšších.

Klinický význam jediné pozitivní mutagenní odpovědi léčivé látky používané zřídka a/nebo jen krátce je sporný.

Kancerogenita

Studie kancerogenity nebyly provedeny.

Reprodukční toxikologie

Studie vlivu na fertilitu nebyly provedeny. Studie reprodukční toxicity u potkanů neodhalily žádné nežádoucí účinky cisatracuria na vývoj plodu.

Lokální snášenlivost

Studie lokální snášenlivosti po intraarteriálním podání u králíků prokázala, že injekce cisatracuria je dobře snášena a nebyly zjištěny žádné s lékem spojené změny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina besilová (k úpravě pH)
Voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Vzhledem k tomu, že je cisatracurium stabilní pouze v kyselých roztocích, nesmí se mísit ve stejné injekční stříkačce ani podávat souběžně stejnou jehlou jako alkalické roztoky, např. sodná sůl thiopentalu. Není kompatibilní s ketorolak-trometamolem ani injekční emulzí propofolu.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti před naředěním: 2 roky.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použití byla prokázána na dobu nejméně 24 hodin při 5 °C a 25 °C (viz bod 6.6).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 – 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C až 8°C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah nádoby

10 ml v čiré ampuli z neutrálního skla třídy I: krabička po 5 kusech

10 ml v čiré ampuli z neutrálního skla třídy I: krabička po 1 kusu

5 ml v čiré ampuli z neutrálního skla třídy I: krabička po 5 kusech

5 ml v čiré ampuli z neutrálního skla třídy I: krabička po 1 ks

2,5 ml v čiré ampuli z neutrálního skla třídy I: krabička po 5 ks

2,5 ml v čiré ampuli z neutrálního skla třídy I: krabička po 1 ks

Na trh nemusí být uvedeny všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento přípravek je určen pouze k jednorázovému použití. Používejte pouze čiré a téměř bezbarvé až slabě žlutě/zelenožlutě zbarvené roztoky. Přípravek je nutné před použitím vizuálně zkontrolovat, a pokud se vzhled vizuálně změnil nebo je-li obal poškozen, je nutné přípravek zlikvidovat.

Naředěný přípravek Cisatracurium Noridem je fyzikálně a chemicky stabilní na dobu nejméně 24 hodin při teplotě 5 °C a 25 °C v koncentracích mezi 0,1 a 1 mg/ml v následujících infuzních roztocích, nebo polypropylenových nádobách.

Intravenózní infuzní roztok 0,9% chloridu sodného.

Intravenózní infuzní roztok 5% glukózy.

Intravenózní infuzní roztok 0,18% chloridu sodného a 4% glukózy.

Intravenózní infuzní roztok 0,45% chloridu sodného a 2,5% glukózy.

Protože však přípravek neobsahuje antimikrobiální konzervační látku, má být naředění provedeno bezprostředně před použitím, nebo pokud se tak nestane, má být uchováván podle pokynů uvedených v bodě 6.3.

Bylo prokázáno, že přípravek Cisatracurium Noridem je kompatibilní s následujícími běžně používanými perioperačními přípravky, pokud jsou smíchány za podmínek simulujících podání do probíhající intravenózní infuze přes injekční port typu Y: fentanyl-citrát a midazolam-hydrochlorid. Podávají-li se jiné látky stejnou zavedenou jehlou nebo kanylou jako přípravek Cisatracurium Noridem, doporučuje se propláchnout každou látku dostatečným objemem vhodného intravenózního roztoku, např. intravenózní infuzí 0,9% roztoku chloridu sodného.

Stejně jako u jiných přípravků podávaných intravenózně, pokud je jako místo vpichu zvolena malá žíla, je třeba po podání přípravku Cisatracurium Noridem propláchnout žílu vhodným intravenózním roztokem, např. intravenózní infuzí 0,9% roztoku chloridu sodného.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Pokyny k otevření ampule

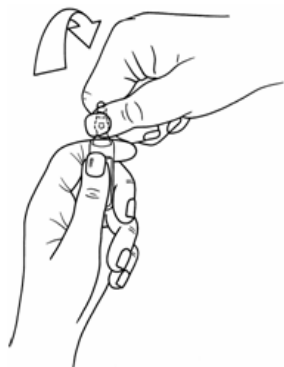
Ampule jsou vybaveny systémem otevírání OPC (odlamovací v jednom bodě, *One Point Cut*) a musí se otevírat podle níže uvedených pokynů:

- Držte rukou spodní část ampule, jak je uvedeno na obrázku 1.
- Druhou rukou položte na horní část ampule, palec umístěte nad barevný bod a zatlačte, jak je uvedeno na obrázku 2.



Obrázek 1

Obrázek 2



7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Noridem Enterprises Limited, Makariou & Evagorou 1, Mitsi Building 3, Office 115, 1065 Nicosia, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

63/082/25-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

12. 3. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 3. 2026