

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cisatracurium Kabi 2 mg/ml injekční/infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje cisatracurii besilas 2,68 mg, což odpovídá cisatracurium 2 mg.

Jedna ampulka s 2,5 ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje cisatracurii besilas 6,7 mg, což odpovídá cisatracurium 5 mg.

Jedna ampulka s 5 ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje cisatracurii besilas 13,4 mg, což odpovídá cisatracurium 10 mg.

Jedna ampulka s 10 ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje cisatracurii besilas 26,8 mg, což odpovídá cisatracurium 20 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok (injekce/infuze)

Čirý, bezbarvý až slabě žlutý či zelenožlutý roztok o pH 3,0–3,8.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Cisatracurium Kabi má být podáván pouze anesteziologem nebo lékařem, který je dobře obeznámen s použitím a účinky přípravků, které blokují nervosvalový přenos, nebo pod jejich dozorem. K dispozici musí být vybavení k tracheální intubaci a k udržení plicní ventilace a adekvátního okysličení arteriální krve.

V průběhu podávání přípravku Cisatracurium Kabi se doporučuje sledovat nervosvalové funkce, aby bylo možno přizpůsobit dávkování potřebám jednotlivých pacientů.

#### Dávkování

- Aplikace bolusu ve formě nitrožilní injekce

## ***Dávkování u dospělých***

### Endotracheální intubace

Doporučená dávka cisatrakuria k intubaci u dospělých je 0,15 mg/kg (tělesné hmotnosti). Po indukci anestezie pomocí propofolu může být endotracheální intubace provedena 120 vteřin po podání přípravku Cisatracurium Kabi.

Vyšší dávky zkrátí dobu do nástupu nervosvalové blokády.

Následující tabulka shrnuje základní farmakodynamické údaje při podání cisatrakuria v dávkách 0,1 až 0,4 mg/kg (tělesné hmotnosti) zdravým dospělým pacientům během anestezie pomocí opioidů (thiopental/fentanyl/midazolam) nebo propofolu.

Úvodní dávka cisatrakuria (mg/kg těl. hm.)	Látka použitá k anestezii	Doba do dosažení 90% suprese T <sub>1</sub> * (min)	Doba do dosažení maximální suprese T <sub>1</sub> * (min)	Doba do 25% spontánního zotavení T <sub>1</sub> * (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

\*T<sub>1</sub> záškrbová odezva musculus adductor pollicis na jednorázovou stimulaci nervus ulnaris, popř. záškrbová odezva musculus adductor pollicis na první ze čtyř opakovaných supramaximálních elektrostimulací („train-of-four“) nervus ulnaris.

Enfluranová nebo isofluranová anestezie může prodloužit klinický účinek iniciační dávky cisatrakuria až o 15 %.

### Udržování relaxace

Blokádu nervosvalového přenosu lze udržovat opakovanými udržovacími dávkami cisatrakuria. Dávka 0,03 mg/kg (tělesné hmotnosti) prodlouží klinicky účinnou nervosvalovou blokádu při opioidní nebo propofolové anestezii přibližně o 20 minut.

Podávání dalších udržovacích dávek nevede k akumulaci účinku vedoucího k nervosvalové blokáde.

### Spontánní zotavení

Jakmile začne být patrné spontánní zotavování z nervosvalové blokády, je doba do úplného zotavení nezávislá na velikosti podané dávky cisatrakuria. Při opioidní nebo propofolové anestezii je průměrná doba od 25% do 75% zotavení přibližně 13 minut a od 5% do 95% zotavení přibližně 30 minut.

### Zrušení nervosvalové blokády

Nervosvalovou blokádu navozenou cisatrakuriem lze snadno zrušit standardními dávkami inhibitorů cholinesterázy. Po podání inhibitoru cholinesterázy při přibližně 10% zotavení T<sub>1</sub> činí průměrná doba od 25% zotavení do 75% zotavení přibližně 4 minuty a do plného klinického zotavení (T<sub>4</sub>: T<sub>1</sub> ≥ 0,7) přibližně 9 minut.

## ***Dávkování u pediatrické populace***

### Endotracheální intubace (pediatrická populace od 1 měsíce do 12 let věku)

Doporučená dávka cisatrakuria k endotracheální intubaci je, stejně jako u dospělých, 0,15 mg/kg (tělesné hmotnosti) podaných rychle během 5 až 10 vteřin. Endotracheální intubace může být provedena 120 vteřin po podání cisatrakuria.

Farmakodynamické údaje pro tuto dávku jsou uvedeny v tabulkách níže.

Použití cisatracuriumu k intubaci pediatrických pacientů s klasifikací ASA III-IV nebylo studováno. O použití cisatracuriumu u dětí do 2 let věku podstupujících dlouhou nebo závažnou operaci jsou k dispozici pouze omezené údaje.

U pediatrických pacientů od 1 měsíce do 12 let věku je při anestezii prováděné za podobných podmínek klinický účinek cisatracuriumu kratší a spontánní zotavení je rychlejší než u dospělých. Byly pozorovány malé rozdíly ve farmakodynamickém profilu mezi věkovou skupinou od 1 měsíce do 11 měsíců a věkovou skupinou od 1 roku do 12 let, které jsou shrnuty v tabulkách níže.

#### Pediatrickí pacienti od 1 měsíce do 11 měsíců věku

Dávka cisatracuriumu v mg/kg (tělesná hmotnost)	Látka použitá k anestezii	Doba do dosažení 90% suprese (min)	Doba do dosažení maximální suprese (min)	Doba do 25% spontánního zotavení T <sub>1</sub> (min)
0,15	Halotan	1,4	2,0	52
0,15	Opioid	1,4	1,9	47

#### Pediatrickí pacienti od 1 roku do 12 let věku

Dávka cisatracuriumu v mg/kg (tělesná hmotnost)	Látka použitá k anestezii	Doba do dosažení 90% suprese (min)	Doba do dosažení maximální suprese (min)	Doba do 25% spontánního zotavení T <sub>1</sub> (min)
0,15	Halotan	2,3	3,0	43
0,15	Opioid	2,6	3,6	38

Pokud není cisatracurium používáno pro intubaci: Může být použita dávka méně než 0,15 mg/kg. Farmakodynamické údaje pro dávky 0,08 a 0,1 mg/kg u pediatrických pacientů ve věku 2 roky až 12 let jsou uvedeny v tabulce níže:

Dávka cisatracuriumu v mg/kg (tělesná hmotnost)	Látka použitá k anestezii	Doba do dosažení 90% suprese (min)	Doba do dosažení maximální suprese (min)	Doba do 25% spontánního zotavení T <sub>1</sub> (min)
0,08	Halotan	1,7	2,5	31
0,1	Opioid	1,7	2,8	28

Podání cisatracuriumu po předchozí aplikaci suxamethoniumu nebylo u pediatrických pacientů studováno (viz bod 4.5).

Halotan může prodloužit klinický účinek podané dávky cisatracuriumu až o 20 %.

Nejsou dostupné informace o použití cisatracuriumu při anestezii za použití anestetik ze skupiny halogenovaných etherů u dětí. I u těchto léčivých přípravků však lze očekávat, že prodlouží klinický účinek podané dávky cisatracuriumu.

#### Udržování relaxace (pediatrickí pacienti od 2 do 12 let věku)

Blokádu nervosvalového přenosu lze prodloužovat opakovanými udržovacími dávkami cisatracuriumu. Při halotanové anestezii u pediatrických pacientů od 2 do 12 let věku prodlouží dávka 0,02 mg/kg (tělesná hmotnost) klinicky účinnou nervosvalovou blokádu přibližně o 9 minut.

Podávání dalších udržovacích dávek nevede k akumulaci účinku vedoucího k nervosvalové blokádě.

Pro doporučení specifické dávky k udržování relaxace u pediatrických pacientů do 2 let věku nejsou k dispozici dostatečné údaje. Velmi omezené údaje z klinických studií u pediatrických pacientů do

2 let věku však naznačují, že udržovací dávka 0,03 mg/kg může prodloužit klinicky účinnou nervosvalovou blokádu při opioidní anestezii až o 25 minut.

#### Spontánní zotavení

Jakmile začne být patrné spontánní zotavování z nervosvalové blokády, je doba do úplného zotavení nezávislá na velikosti podané dávky cisatrakuria. Při opioidní nebo halotanové anestezii je průměrná doba od 25% do 75% zotavení přibližně 11 minut a od 5% do 95% zotavení přibližně 28 minut.

#### Zrušení nervosvalové blokády

Nervosvalovou blokádu navozenou cisatrakuriem lze snadno zrušit standardními dávkami inhibitorů cholinesteráz. Po podání inhibitoru cholinesteráz při průměrném 13% zotavení  $T_1$  činí průměrná doba od 25% zotavení do 75% zotavení přibližně 2 minuty a do plného klinického zotavení ( $T_4$ :  $T_1 \geq 0,7$ ) přibližně 5 minut.

#### - **Aplikace nitrožilní infuzí**

##### ***Dávkování u dospělých a dětí od 2 do 12 let věku***

Udržení nervosvalové blokády je dosaženo infuzí přípravku Cisatracurium Kabi. Po prvních známkách spontánního zotavování se k obnově 89% až 99% suprese  $T_1$  doporučuje iniciální rychlost infuze 3  $\mu\text{g/kg/min}$  (0,18 mg/kg/hod). Po úvodním období stabilizace nervosvalové blokády by k udržení blokády v tomto rozpětí mělo u většiny pacientů postačovat podávání infuze rychlostí 1 až 2  $\mu\text{g/kg/min}$  (0,06 až 0,12 mg/kg/hod).

Podávání cisatrakuria během isofluranové nebo efluranové anestezie může vyžadovat snížení rychlosti infuze až o 40 % (viz bod 4.5).

Rychlost infuze závisí na koncentraci cisatrakuria v infuzním roztoku, na požadovaném stupni nervosvalové blokády a na tělesné hmotnosti pacienta. V následující tabulce jsou uvedena doporučení pro infuzi nezředěného přípravku Cisatracurium Kabi.

Rychlost infuze přípravku Cisatracurium Kabi:

Pacient (tělesná hmotnost) (kg)	Dávka ( $\mu\text{g/kg/min}$ )				Rychlost infuze
	1,0	1,5	2,0	3,0	
20	0,6	0,9	1,2	1,8	ml/hod
70	2,1	3,2	4,2	6,3	ml/hod
100	3,0	4,5	6,0	9,0	ml/hod

Kontinuální infuze konstantní rychlostí není spojena s progresivním vzestupem ani poklesem účinku vedoucího k blokáde nervosvalového přenosu.

Po zastavení infuze probíhá spontánní zotavování z nervosvalové blokády srovnatelnou rychlostí jako po podání bolusové dávky.

#### - **Aplikace bolusu nitrožilní injekcí a/nebo intravenózní infuzní podání**

##### ***Dávkování u dospělých***

#### Pacienti na jednotce intenzivní péče (JIP)

Přípravek Cisatracurium Kabi může být dospělým pacientům na JIP podán ve formě bolusu a/nebo infuze.

Doporučená úvodní rychlost infuze u dospělých pacientů na JIP je 3 µg/kg/min (0,18 mg/kg/hod). Mezi jednotlivými pacienty mohou být významné rozdíly v potřebném dávkování, které se mohou v průběhu času zvyšovat nebo snižovat. V klinických studiích byla průměrná rychlost infuze 3 µg/kg/min (0,18 mg/kg/hod) [rozpětí 0,5 až 10,2 µg/kg (tělesné hmotnosti)/min (0,03 až 0,6 mg/kg/hod)].

Průměrná doba do úplného zotavení po dlouhodobé (až 6 dní) infuzi cisatracurium pacientům na JIP byla přibližně 50 min.

Profil zotavování po podání infuzí cisatracurium pacientům na JIP není závislý na délce podávání infuze.

### **Zvláštní skupiny pacientů**

#### *Dávkování u starších pacientů*

U starších pacientů není třeba upravovat dávku. Farmakodynamický profil je u těchto pacientů podobný jako u mladších dospělých pacientů, avšak, podobně jako u jiných blokátorů nervosvalového přenosu, nástup účinku může být opožděn.

#### *Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin*

U pacientů se selháváním ledvin není třeba upravovat dávku. Farmakodynamický profil je u těchto pacientů podobný jako u pacientů s normální funkcí ledvin, avšak nástup účinku může být opožděn.

#### *Dávkování u pacientů s poruchou funkce jater*

U pacientů v terminální fázi jaterního selhávání není třeba upravovat dávku. Farmakodynamický profil je u těchto pacientů podobný jako pacientů s normální funkcí jater, avšak nástup účinku může být mírně urychlen.

#### *Dávkování u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním*

Podání cisatracurium rychlou bolusovou injekcí (během 5 až 10 vteřin) dospělým pacientům s těžkým kardiovaskulárním onemocněním (New York Heart Association klasifikace I-III) během operačního provádění aortokoronárního bypassu (Coronary Artery Bypass Graft, CABG) nebylo při žádné ze studovaných dávek (maximálně 0,4 mg/kg, 8x ED<sub>95</sub>) spjato s klinicky významnými kardiovaskulárními účinky. U této skupiny pacientů jsou k dispozici však pouze omezené údaje týkající se dávek vyšších než 0,3 mg/kg tělesné hmotnosti.

Podávání cisatracurium dětem podstupujícím kardiokirurgický výkon nebylo studováno.

### **Pediatrická populace**

#### *Dávkování u novorozenců (do 1 měsíce věku)*

Použití cisatracurium u novorozenců se nedoporučuje, jelikož jeho použití u této skupiny pacientů nebylo studováno.

### **Způsob podání**

Přípravek Cisatracurium Kabi je určen k intravenóznímu podání.

Přípravek Cisatracurium Kabi neobsahuje žádné antimikrobiální konzervační přísady a je určen pouze k jednorázovému podání.

Tento léčivý přípravek je nutné před použitím vizuálně zkontrolovat. Roztok je možné použít, pouze pokud je čirý a bezbarvý nebo téměř bezbarvý až slabě žlutý/zelenožlutý, neobsahuje žádné částice a je v nepoškozeném obalu. Pokud je jeho vzhled odlišný nebo pokud je obal poškozený, musí být přípravek zlikvidován.

Návod k naředení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na cisatrakurium, atrakurium nebo kyselinu besilovou.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### *Údaje týkající se produktu samotného*

Cisatrakurium paralyzuje dýchací a jiné kosterní svaly, ale pokud je známo, neovlivňuje vědomí ani práh vnímání bolesti.

Zvláštní opatření je zapotřebí, podává-li se cisatrakurium pacientům, u kterých se v minulosti vyskytla reakce přecitlivělosti na jiné blokátory nervosvalového přenosu, protože mezi blokátory nervosvalového přenosu byl hlášen vysoký výskyt (více než 50%) zkřížené přecitlivělosti.

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

Pacienti s myasthenia gravis nebo s jinými onemocněními postihujícími nervosvalový přenos se vyznačují výrazně zvýšenou citlivostí na nedepolarizující blokátory nervosvalového přenosu. Doporučuje se, aby úvodní dávka u těchto pacientů nepřesáhla 0,02 mg/kg.

Citlivost pacientů na blokátory nervosvalového přenosu se může zvýšit nebo snížit při výrazných poruchách acidobazické a/nebo elektrolytové rovnováhy v krevním séru.

O použití cisatrakuria u novorozenců mladších jednoho měsíce nejsou žádné informace, protože jeho použití u této skupiny pacientů nebylo studováno.

Podání cisatrakuria pacientům s maligní hypertermií v anamnéze nebylo zhodnoceno. 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 odpovídající chirurgické relaxace za těchto podmínek bude významně nižší.

Podání cisatrakuria popáleným pacientům nebylo studováno. Podává-li se však cisatrakurium těmto pacientům, je nutné brát v úvahu možnost vyšších nároků na dávkování a kratšího trvání účinku.

Cisatrakurium Kabi je hypotonický roztok, a nesmí se proto podávat stejným žilním přístupem jako krevní transfuze.

#### *Pacienti na jednotce intenzivní péče (JIP)*

Podání laudanosinu, metabolitu cisatrakuria a atrakuria, ve vysokých dávkách laboratorním zvířatům bylo spojeno s tranzitorní hypotenzí a u některých živočišných druhů s excitačními účinky na CNS. U nejcitlivějších druhů zvířat se tyto účinky objevily při plazmatických koncentracích laudanosinu podobných těm zaznamenaným u některých pacientů na JIP po dlouhodobé infuzi atrakuria.

Vzhledem k tomu, že jsou nároky na rychlost infuze cisatrakuria v porovnání s atrakuriem nižší, dosahují také plazmatické koncentrace laudanosinu po infuzi cisatrakuria přibližně jedné třetiny plazmatických koncentrací dosahovaných po infuzi atrakuria.

U pacientů na JIP, kteří dostávali atrakurium spolu s jinými léčivými přípravky, byl vzácně hlášen výskyt křečí. U těchto pacientů byla obvykle přítomna jedna nebo více okolností predisponujících ke

křečím (např. kraniální trauma, hypoxická encefalopatie, edém mozku, virová encefalitida, uremie). Příčinná souvislost s laudanosem nebyla prokázána.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ovlivnění intenzity a/nebo trvání účinku nedepolarizujících blokátorů nervosvalového přenosu bylo zjištěno u mnoha léčivých přípravků, včetně:

##### *Zesílení účinku:*

- anestetickými léčivými přípravky, jako je enfluran, isofluran, halotan (viz bod 4.2) a ketamin,
- jinými nedepolarizujícími blokátory nervosvalového přenosu,
- jinými léčivými přípravky, jako jsou antibiotika (včetně aminoglykosidů, polymyxinů, spektinomycinu, tetracyklinů, linkomycinu a klindamycinu),
- antiarytmiky (včetně propranololu, blokátorů vápníkových kanálů, lidokainu, prokainamidu a chinidinu),
- diuretiky (včetně furosemidu a pravděpodobně thiazidů, mannitolu a acetazolamidu),
- solemi hořčíku a lithia a
- ganglioplegiky (trimetafan, hexamethonium).

Ve vzácných případech mohou některé léčivé přípravky zhoršit nebo demaskovat latentní myasthenia gravis nebo dokonce vyvolat myastenický syndrom, a tím zvýšit citlivost vůči nedepolarizujícím blokátorům nervosvalového přenosu. K takovým léčivým přípravkům 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 prolouvané a komplexní blokádě, která je obtížně zrušitelná inhibitory cholinesteráz.

##### *Zeslabení účinku:*

Pokles účinku je patrný po předchozím chronickém podávání fenytoinu nebo karbamazepinu.

Léčba inhibitory cholinesteráz, jež se běžně používají k léčbě Alzheimerovy choroby, např. donepezilem, může zkrátit dobu trvání a snížit intenzitu nervosvalové blokády vyvolané cisatrakuriem.

##### *Bez vlivu na účinek:*

Předchozí podání suxamethonia nemělo vliv na trvání nervosvalové blokády po bolusových dávkách cisatrakuria ani na nároky na rychlost jeho infuze.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Údaje o podávání cisatrakuria těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie vlivu na těhotenství, vývoj embrya/plodu, porod a postnatální vývoj na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3). Potenciální riziko u lidí není známo.

Přípravek Cisatracurium Kabi nemá být během těhotenství podáván.

##### Kojení

Není známo, zda se cisatracurium nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Nelze vyloučit riziko pro kojené dítě. Vzhledem ke krátkému poločasu 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

Nebyly provedeny žádné studie týkající se fertility.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Stejně jako všechna anestetika, může i Cisatracurium Kabi mít výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po anestezii pomocí cisatracurium nesmí pacient řídit ani obsluhovat stroje.

Příslušné časové období pro toto omezení musí být posouzeno lékařem, individuálně pro každého pacienta.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je klasifikována do následujících kategorií:

Velmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Méně časté	$\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$
Vzácné	$\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$
Velmi vzácné	$< 1/10\ 000$
Není známo	z dostupných údajů nelze určit

*Poruchy imunitního systému:*

Velmi vzácné: Anafylaktické reakce, anafylaktický šok

Po podání blokátorů nervosvalového přenosu byly pozorovány anafylaktické reakce různých stupňů závažnosti, včetně anafylaktického šoku. Byly hlášeny velmi vzácné případy závažných anafylaktických reakcí u pacientů, kteří dostali cisatracurium spolu s jedním nebo více anestetiky.

*Srdeční poruchy:*

Časté: Bradykardie

*Cévní poruchy:*

Časté: Hypotenze

Méně časté: Návaly horka se zrudnutím kůže

*Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:*

Méně časté: Bronchospasmus

*Poruchy kůže a podkožní tkáně:*

Méně časté: Vyrážka

*Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:*

Velmi vzácné: Myopatie, svalová slabost

U vážně nemocných pacientů na JIP byla po dlouhodobém podávání myorelaxancií hlášena svalová slabost a/nebo myopatie. Většině těchto pacientů byly zároveň podávány kortikosteroidy. Tyto nežádoucí účinky byly v souvislosti s cisatracuriem hlášeny jen zřídka a kauzální 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48

#### 4.9 Předávkování

##### *Příznaky a známky*

Jako hlavní známku předávkování cisatrakuriem 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 cisatrakurium nenarušuje vědomí, bude nutná plná sedace. Jakmile se objeví známky spontánního zotavování, lze jej urychlit podáním inhibitoru cholinesterázy.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Periferně působící myorelaxancia; jiné kvarterní amoniové sloučeniny, ATC kód: M03AC11

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

Klinické studie u lidí prokázaly, že podávání cisatrakuria není spojeno s na dávce závislým uvolňováním histaminu ani při dávkách odpovídajících 8x ED<sub>95</sub>.

##### Mechanismus účinku

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

ED<sub>95</sub> (dávka potřebná k vyvolání 95% suprese záškrubové reakce musculus adductor pollicis na stimulaci nervus ulnaris) cisatrakuria při opioidní anestezii (thiopental/fentanyl/midazolam) se odhaduje na 0,05 mg/kg tělesné hmotnosti.

ED<sub>95</sub> cisatrakuria u dětí při halotanové anestezii je 0,04 mg/kg.

#### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

##### *Biotransformace/Eliminace*

Cisatrakurium se za fyziologického pH a fyziologické teploty v organismu odbourává Hofmannovou eliminací (chemický proces) za vzniku laudanosinu a monokvarterního akrylátového metabolitu. Tento monokvarterní akrylát podléhá hydrolyze nescifickými 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 je ve studovaném dávkovém rozmezí (0,1 až 0,2 mg/kg, tj. 2 až 4x ED<sub>95</sub>) nezávislá na velikosti dávky.

Populační farmakokinetické modelování potvrzuje a rozšiřuje tato zjištění až na dávky 0,4 mg/kg (8x ED<sub>95</sub>). Farmakokinetické parametry po podání cisatrakuria zdravým dospělým chirurgickým pacientům v dávkách 0,1 a 0,2 mg/kg shrnuje následující tabulka:

Parametr	Rozmezí 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 cisatrankuria 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 cisatrankuria klinicky významné rozdíly. Průběh zotavování se rovněž nemění.

#### *Farmakokinetika při infuzích*

Farmakokinetika cisatrankuria je po jeho podání nitrožilní infuzí podobná jako po podání jednorázovou bolusovou injekcí. Průběh zotavování po infuzi cisatrankuria nezávisí na délce trvání infuze a je podobný jako po jednorázových bolusových injekcích.

#### *Farmakokinetika u pacientů na jednotce intenzivní péče (JIP)*

Farmakokinetika cisatrankuria u pacientů na JIP, jimž jsou podávány déle trvající infuze, je obdobná jako farmakokinetika u zdravých dospělých chirurgických pacientů, jimž jsou podávány infuze nebo jednorázové bolusové injekce. Profil zotavování po podání infuzí cisatrankuria pacientům na JIP je nezávislý 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**

V in vitro mikrobiálním testu nebylo cisatrankurium mutagení v koncentracích až do 5000 µg/misku.

V in vivo cytogenetické studii na potkaních se s.c. dávkami až 4 mg/kg nebyly zřejmé žádné chromozomální abnormality.

V in vitro testu mutagenity u buněk myšího lymfomu bylo cisatrankurium mutagení v koncentracích 40 µg/ml a vyšších.

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

Studie kancerogenity nebyly provedeny.

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Roztok kyseliny besilové (k úpravě pH)

Voda pro injekci

## 6.2 Inkompatibilit

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 cisatrakurium 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

*Neotevřená ampulka:* 2 roky

*Doba použitelnosti po prvním otevření:*

Po otevření ampulky musí být tento léčivý přípravek okamžitě použit.

*Doba použitelnosti po naředění:*

Chemická a fyzikální stabilita připraveného roztoku byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 25°C.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě. Pokud není roztok použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání připraveného roztoku v odpovědnosti uživatele, přičemž roztok nemá být uchováván déle než 24 hodin při 2–8 °C.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2–8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte ampulky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění a po prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

2,5 ml, 5 ml a 10 ml v bezbarvých skleněných ampulkách typu I.

Velikosti balení:

1 ampulka x 2,5 ml

5 ampulek x 2,5 ml

10 ampulek x 2,5 ml

50 ampulek x 2,5 ml

1 ampulka x 5 ml

5 ampulek x 5 ml

10 ampulek x 5 ml

50 ampulek x 5 ml

1 ampulka x 10 ml

5 ampulek x 10 ml

10 ampulek x 10 ml

50 ampulek x 10 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

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

Roztok přípravku Cisatracurium Kabi zředěný roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) a glukózy 50 mg/ml (5%) nebo roztokem glukózy 50 mg/ml (5%) na koncentraci 0,1 až 2 mg cisatracuria/ml je fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C.

Mísením za podmínek simulujících podání do běžící nitrožilní infuze spojkou Y bylo prokázáno, že cisatracurium je kompatibilní s následujícími běžně perioperačně používanými léčivými přípravky: alfentanil-hydrochlorid, droperidol, fentanyl-citrát, midazolam-hydrochlorid a sufentanil-citrát. Podávají-li se spolu s roztokem cisatracuria jiné léčivé přípravky stejnou jehlou nebo kanylou, doporučuje se po aplikaci každého léčivého přípravku jeho vypláchnutí dostatečným objemem vhodného infuzního roztoku, např. roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Fresenius Kabi s.r.o., Na Strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)**

63/568/11-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 31. 8. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 2. 6. 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

20. 8. 2021