

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cisatracurium Noridem 2 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O fiolă de 2,5 ml conține cisatracurium 5 mg.

O fiolă de 5 ml conține cisatracurium 10 mg.

O fiolă de 10 ml conține cisatracurium 20 mg.

Un ml conține besilat de cisatracurium echivalent cu cisatracurium 2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă.

Soluție incoloră până la galben pal sau galben verzui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cisatracurium Noridem este un blocant neuromuscular nedepolarizant, cu durată medie de acțiune, pentru administrare intravenoasă.

Cisatracurium Noridem este indicat pentru utilizare în timpul procedurilor chirurgicale și al altor proceduri la adulți și copii cu vârsta de 1 lună și peste. Cisatracurium Noridem este indicat, de asemenea, pentru utilizare la adulții care necesită terapie intensivă. Cisatracurium Noridem poate fi utilizat ca un adjuvant în anestezia generală, sau pentru sedarea în unități de terapie intensivă (ATI) pentru a relaxa musculatura striată, și pentru a facilita intubația traheală și ventilația mecanică.

4.2 Doze și mod de administrare

Cisatracurium Noridem trebuie administrat numai de către sau sub supravegherea medicilor anesteziști sau a altor medici clinicieni specializați în utilizarea și modul de acțiune al blocaților neuromusculari. Trebuie să fie disponibile facilități de tehnică medicală pentru intubație traheală, și menținere a ventilației pulmonare și oxigenării arteriale adecvate.

Rețineți că Cisatracurium Noridem nu trebuie amestecat în aceeași seringă sau administrat simultan prin același ac cu emulsia injectabilă de propofol sau cu soluții alcaline cum este tiopentona de sodiu. (vezi pct. 6.2).

Cisatracurium Noridem nu conține niciun conservant antimicrobian și este destinat pentru utilizarea la un singur pacient.

Recomandări de monitorizare

Ca și în cazul altor blocați neuromusculari, se recomandă monitorizarea funcției neuromusculare în timpul utilizării Cisatracurium Noridem, pentru a individualiza dozele necesare.

Administrare prin injecție intravenoasă în bolus

Doze la adulți

Intubație traheală. Doza de Cisatracurium Noridem recomandată pentru intubație la adulți este de 0,15 mg/kg (greutate corporală). Această doză a creat condiții bune până la excelente pentru intubația traheală la 120 de secunde după administrarea Cisatracurium Noridem, după inducerea anesteziei cu propofol.

Dozele mai mari vor scurta timpul până la debutul blocării neuromusculare.

În Tabelul 1 sunt rezumate date medii de farmacodinamică atunci când Cisatracurium Noridem a fost administrat în doze de 0,1 până la 0,4 mg/kg (greutate corporală) la pacienți adulți sănătoși în timpul anesteziei cu opioide (tiopentonă/fentanil/midazolam) sau propofol.

Tabelul 1: Date farmacodinamice medii după administrarea unei game de doze de cisatracurium

Doza inițială de Cisatracurium Noridem mg/kg (greutate corporală)	Medicamente anestezice	Timpul până la suprimarea T₁* cu 90 % (minute)	Timpul până la suprimarea T₁* maximă (minute)	Timpul până la recuperarea T₁* spontană cu 25 % (minute)
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 Răspunsul la o singură contracție, precum și prima componentă a răspunsului la o succesiune de 4 stimulări al mușchiului adductor al degetului mare după stimularea electrică supramaximală a nervului ulnar.

Anestezia cu enfluran sau izofluran poate prelungi durata de eficacitate clinică a unei doze inițiale de Cisatracurium Noridem cu până la 15%.

Menținere. Blocul neuromuscular poate fi prelungit cu doze de întreținere de Cisatracurium Noridem. O doză de 0,03 mg/kg (greutate corporală) asigură un bloc neuromuscular cu eficacitate clinică suplimentară de aproximativ 20 de minute în timpul anesteziei cu opioide sau propofol.

Dozele consecutive de întreținere nu determină prelungirea progresivă a efectului.

Recuperare spontană. Odată ce recuperarea spontană după blocul neuromuscular este în curs de desfășurare, viteza de recuperare este independentă de doza de Cisatracurium Noridem administrată. În timpul anesteziei cu opioide sau propofol, intervalul mediu de recuperare în procent de 25 până la 75 % și de 5 până la 95 % este aproximativ 13 minute și, respectiv, 30 minute.

Reversibilitate. Blocul neuromuscular după administrarea de Cisatracurium Noridem este ușor reversibil cu doze standard de anticolinesterazice. Timpul mediu de recuperare de la 25 până la 75 % și până la recuperarea clinică completă (raportul T₄:T₁ ≥ 0,7) este aproximativ 4 minute și, respectiv, 9 minute, după administrarea agentului de inversare la o recuperare medie de 10 % T₁.

Doze la copii și adolescenți

Intubație traheală (copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 lună și 12 ani): Ca în cazul adulților, doza recomandată pentru intubare cu Cisatracurium Noridem este de 0,15 mg/kg (greutate corporală), administrată rapid în 5 - 10 secunde. Această doză creează condiții bune până la excelente pentru intubație traheală la 120 de secunde după injectarea Cisatracurium Noridem. Datele farmacodinamice pentru această doză sunt prezentate în tabelele 2, 3 și 4.

Cisatracurium Noridem nu a fost studiat pentru intubație la pacienții copii și adolescenți din clasa ASA III-IV. Există date limitate privind utilizarea Cisatracurium Noridem la copii cu vârsta sub 2 ani care sunt supuși unei intervenții chirurgicale majore sau de lungă durată.

La copiii și adolescenții cu vârste cuprinse între 1 lună și 12 ani, Cisatracurium Noridem are o durată de eficacitate clinică mai scurtă și un profil de recuperare spontană mai rapid decât cele observate la adulții aflați în condiții de anestezie similare. Au fost observate mici diferențe în profilul farmacodinamic între intervalele de vârstă de 1 - 11 luni și 1 - 12 ani, care sunt rezumate în tabelele 2 și 3.

Tabelul 2: Copii cu vârste cuprinse între 1 și 11 luni

Doză de Cisatracurium Noridem mg/kg (greutate corporală)	Context anestezic	Timpul până la suprimarea cu 90 % (minute)	Timpul până la suprimarea maximă (minute)	Timpul până la recuperarea T1 spontană cu 25 % (minute)
0,15	Halotan	1,4	2,0	52
0,15	Opioid	1,4	1,9	47

Tabelul 3: Copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 12 ani

Doză de Cisatracurium Noridem mg/kg (greutate corporală)	Context anestezic	Timpul până la suprimarea cu 90 % (minute)	Timpul până la suprimarea maximă (minute)	Timpul până la recuperarea T1 spontană cu 25 % (minute)
0,15	Halotan	2,3	3,0	43
0,15	Opioid	2,6	3,6	38

Când Cisatracurium Noridem nu este necesar pentru intubație: se poate utiliza o doză mai mică de 0,15 mg/kg. Datele farmacodinamice pentru dozele de 0,08 și 0,1 mg/kg pentru copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 2 și 12 ani sunt prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4: Copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 2 și 12 ani

Doză de Cisatracurium Noridem mg/kg (greutate corporală)	Context anestezic	Timpul până la suprimarea cu 90 % (minute)	Timpul până la suprimarea maximă (minute)	Timpul până la recuperarea T1 spontană cu 25 % (minute)
0,08	Halotan	1,7	2,5	31
0,1	Opioid	1,7	2,8	28

Administrarea de Cisatracurium Noridem după suxametoniu nu a fost studiată la copii și adolescenți (vezi pct. 4.5).

Se preconizează că halotanul poate prelungi durata de eficacitate clinică a unei doze de Cisatracurium Noridem cu până la 20 %. Nu există informații disponibile privind utilizarea Cisatracurium Noridem la copii în timpul anesteziei cu alți agenți anestezici fluorocarbonici halogenați, însă se poate presupune că acești agenți pot prelungi durata de eficacitate clinică a unei doze de Cisatracurium Noridem.

Întreținere (copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 2 și 12 ani). Blocul neuromuscular poate fi prelungit cu doze de întreținere de Cisatracurium Noridem. La copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 2 și 12 ani, o doză de 0,02 mg/kg (greutate corporală) asigură un bloc neuromuscular suplimentar eficient din punct de vedere clinic timp de aproximativ 9 minute în timpul anesteziei cu halotan. Dozele consecutive de întreținere nu determină prelungirea progresivă a efectului.

Nu există date suficiente pentru a face o recomandare specifică privind doza de întreținere la copii cu vârsta sub 2 ani. Cu toate acestea, datele foarte limitate din studiile clinice efectuate la copii cu vârsta sub 2 ani sugerează că o doză de întreținere de 0,03 mg/kg poate prelungi blocul neuromuscular eficient din punct de vedere clinic pentru o perioadă de până la 25 de minute în timpul anesteziei cu opioide.

Recuperare spontană. Odată ce recuperarea după blocul neuromuscular este în curs, viteza de recuperare este independentă de doza de Cisatracurium Noridem administrată. În timpul anesteziei cu opioide sau halotan, timpul mediu de recuperare de la 25 la 75 % și de la 5 la 95 % este de aproximativ 11 și, respectiv, 28 de minute.

Reversibilitate. Blocul neuromuscular după administrarea de Cisatracurium Noridem este ușor reversibil cu doze standard de agenți anticolinesterazici. Timpul mediu de recuperare de la 25 la 75 % și până la recuperarea clinică completă (raportul T4:T1 \geq 0,7) este de aproximativ 2 și, respectiv, 5 minute, după administrarea agentului de inversare la o recuperare medie de 13 % T₁.

Administrarea prin perfuzie intravenoasă

Doze la adulți și copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 2 și 12 ani

Menținerea blocului neuromuscular poate fi realizată prin administrarea perfuziei cu Cisatracurium Noridem. Se recomandă o viteză inițială de administrare a perfuziei de 3 micrograme/kg (greutate corporală)/minut (0,18 mg/kg/oră) pentru a restabili 89 - 99 % din suprimarea T₁ după semne de recuperare spontană. După o perioadă inițială de stabilizare a blocului neuromuscular, o viteză de 1 - 2 micrograme/kg (greutate corporală)/minut (0,06 până la 0,12 mg/kg/oră) ar trebui să fie adecvată pentru a menține blocul în acest interval la majoritatea pacienților.

Poate fi necesară reducerea vitezei de administrare a perfuziei cu până la 40 % atunci când Cisatracurium Noridem este administrat în timpul anesteziei cu izofluran sau enfluran (vezi pct. 4.5).

Viteza de administrare a perfuziei va depinde de concentrația de cisatracurium din soluția perfuzabilă, de gradul dorit de bloc neuromuscular și de greutatea pacientului. Tabelul 5 oferă orientări pentru administrarea de Cisatracurium Noridem nediluat.

Tabelul 5: Viteza de administrare a perfuziei cu Cisatracurium Noridem 2 mg/ml soluție injectabilă

Pacient (greutate corporală) (kg)	Doză (micrograme/kg/min.)				Viteză de administrare a perfuziei
	1,0	1,5	2,0	3,0	
20	0,6	0,9	1,2	1,8	ml/oră

70	2,1	3,2	4,2	6,3	ml/oră
100	3,0	4,5	6,0	9,0	ml/oră

Perfuzia continuă cu Cisatracurium Noridem la viteză constantă nu este asociată cu o creștere sau scădere progresivă a efectului de blocare neuromusculară.

După întreruperea perfuziei cu Cisatracurium Noridem, recuperarea spontană din blocul neuromuscular se produce la o viteză comparabilă cu cea ulterioară administrării unui singur bolus.

Doze la nou-născuți (cu vârsta mai mică de 1 lună)

Utilizarea Cisatracurium Noridem la nou-născuți nu este recomandată, deoarece nu a fost studiată la această populație de pacienți.

Doze la pacienți vârstnici

Nu sunt necesare modificări ale dozelor la pacienții vârstnici. La acești pacienți, Cisatracurium Noridem are un profil farmacodinamic similar cu cel observat la pacienții adulți tineri, dar, la fel ca în cazul altor blocați neuromusculari, poate avea un debut ușor mai lent.

Doze la pacienți cu insuficiență renală

Nu sunt necesare modificări ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală. La acești pacienți, Cisatracurium Noridem are un profil farmacodinamic similar cu cel observat la pacienții cu funcție renală normală, însă poate avea un debut ușor mai lent.

Doze la pacienți cu insuficiență hepatică

Nu sunt necesare modificări ale dozelor la pacienții cu boală hepatică în stadiu terminal. La acești pacienți, Cisatracurium Noridem are un profil farmacodinamic similar cu cel observat la pacienții cu funcție hepatică normală, însă poate avea un debut ușor mai rapid.

Doze la pacienți cu boli cardiovasculare

Când se administrează prin injecție rapidă în bolus (în decurs de 5 - 10 secunde) la pacienți adulți cu boli cardiovasculare grave (clasa I-III conform New York Heart Association) supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian (CABG), Cisatracurium Noridem nu a fost asociat cu efecte cardiovasculare semnificative din punct de vedere clinic la niciuna dintre dozele studiate (până la 0,4 mg/kg inclusiv (8 x ED₉₅)). Cu toate acestea, există date limitate pentru doze mai mari de 0,3 mg/kg la această populație de pacienți.

Cisatracurium Noridem nu a fost studiat la copii supuși unei operații pe cord.

Doze la pacienți din cadrul secției de terapie intensivă (ATI)

Cisatracurium Noridem poate fi administrat prin doză bolus și/sau perfuzie la pacienții adulți din cadrul secției ATI.

Se recomandă o viteză inițială de administrare a perfuziei cu Cisatracurium Noridem de 3 micrograme/kg (greutate corporală)/minut (0,18 mg/kg/oră) pentru pacienții adulți din cadrul secției ATI. Poate exista o variație mare între pacienți în ceea ce privește dozele necesare, iar acestea pot crește sau scădea în timp. În studiile clinice, viteza medie de administrare a perfuziei a fost de 3 micrograme/kg/minut [între 0,5 și 10,2 micrograme/kg (greutate corporală)/minut (între 0,03 și 0,6 mg/kg/oră)].

Timpul median până la recuperarea spontană completă după perfuzia pe termen lung (până la 6 zile) cu Cisatracurium Noridem la pacienții din cadrul secției ATI a fost de aproximativ 50 de minute.

Profilul de recuperare după perfuziile cu Cisatracurium Noridem la pacienții din cadrul secției ATI este independent de durata perfuziei.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Cisatracurium Noridem este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la cisatracurium, atracurium sau acid benzenesulfonic.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Subiecte specifice produsului

Cisatracurium paralizează mușchii respiratori, precum și alți mușchi scheletici, dar nu are efecte cunoscute asupra stării de conștiență sau a pragului de durere. Cisatracurium Noridem trebuie administrat doar de către sau sub supravegherea anesteziștilor sau a altor medici care sunt familiarizați cu utilizarea și acțiunea blocaților neuromusculari. Trebuie să fie disponibile facilități pentru intubație traheală și menținerea ventilației pulmonare și a oxigenării arteriale adecvate.

Trebuie să se acorde atenție la administrarea de Cisatracurium Noridem la pacienții care au prezentat hipersensibilitate la alți blocați neuromusculari, deoarece a fost raportată o rată ridicată de sensibilitate încrucișată (mai mare de 50%) între blocații neuromusculari (vezi pct. 4.3).

Cisatracurium nu are proprietăți vagolitice sau de blocare a ganglionilor semnificative. În consecință, Cisatracurium Noridem nu are efecte clinice semnificative asupra frecvenței cardiace și nu va contracara bradicardia produsă de mulți agenți anesteziici sau de stimularea vagală în timpul intervenției chirurgicale.

Pacienții cu miastenia gravis și alte forme de boli neuromusculare au prezentat o sensibilitate mult crescută la blocații nedepolarizanți. La acești pacienți se recomandă o doză inițială de Cisatracurium Noridem de maximum 0,02 mg/kg.

Anomaliile severe ale echilibrului acido-bazic și/sau ale electroliților serici pot crește sau reduce sensibilitatea pacienților la blocații neuromusculari.

Nu există informații privind utilizarea Cisatracurium Noridem la nou-născuții cu vârsta mai mică de o lună, deoarece nu a fost studiat la această populație de pacienți.

Cisatracurium nu a fost studiat la pacienții cu antecedente de hipertermie malignă. Studiile efectuate pe porci susceptibili la hipertermie malignă au indicat că cisatracuriumul nu declanșează acest sindrom.

Nu au fost efectuate studii privind administrarea cisatracuriumului la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale cu hipotermie indusă (între 25 °C și 28 °C). Ca în cazul altor blocați neuromusculari, se poate aștepta ca viteza de administrare a perfuziei necesară pentru a menține o relaxare chirurgicală adecvată în aceste condiții să fie redusă semnificativ.

Cisatracurium nu a fost studiat la pacienții cu arsuri; cu toate acestea, ca în cazul altor blocați neuromusculari nedepolarizanți, trebuie luată în considerare posibilitatea creșterii dozelor necesare și a reducerii duratei de acțiune dacă se administrează Cisatracurium Noridem soluție injectabilă la acești pacienți.

Cisatracurium Noridem este hipotonic și nu trebuie administrat în linia de perfuzie a unei transfuzii de sânge.

Pacienți din cadrul secției de terapie intensivă (ATI):

Atunci când a fost administrată la animale de laborator în doze mari, laudanozina, un metabolit al cisatracuriumului și al atracuriumului, a fost asociată cu hipotensiune tranzitorie și, la unele specii, cu efecte cerebrale excitatorii. La speciile de animale cele mai sensibile, aceste efecte au apărut la concentrații plasmatiche de laudanozină similare cu cele observate la unii pacienți din cadrul secției ATI după perfuzia prelungită cu atracurium.

În concordanță cu cerințele de reducere a vitezei de administrare a perfuziei cu cisatracurium, concentrațiile plasmatiche de laudanozină sunt aproximativ o treime din cele observate după perfuzia cu atracurium.

Au existat rapoarte rare de convulsii la pacienții din cadrul secției ATI cărora li s-a administrat atracurium și alți agenți. Acești pacienți aveau de obicei una sau mai multe afecțiuni medicale predispușe la convulsii (de exemplu, traumatism cranian, encefalopatie hipoxică, edem cerebral, encefalită virală, uremie). Nu a fost stabilită o relație cauzală cu laudanozina.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

S-a demonstrat că multe medicamente influențează amplitudinea și/sau durata acțiunii blocanților neuromusculari nedeplolarizanți, inclusiv următoarele:

Efect crescut:

De agenți anestezici precum enfluran, izofluran, halotan (vezi pct. 4.2) și ketamină, de alți blocanți neuromusculari nedeplolarizanți sau de alte medicamente precum antibiotice (inclusiv aminoglicozide, polimixine, spectinomycină, tetraciline, lincomycină și clindamicină), medicamente antiaritmice (inclusiv propranolol, blocante ale canalelor de calciu, lidocaină, procainamidă și chinidină), diuretice (inclusiv furosemid și, eventual, tiazide, manitol și acetazolamidă), săruri de magneziu și litiu și medicamente blocante ganglionare (trimetafan, hexametoni).

În cazuri rare, anumite medicamente pot agrava sau dezvălui miastenia gravis latentă sau pot induce efectiv un sindrom miastenic; poate rezulta o sensibilitate crescută la blocanții neuromusculari nedeplolarizanți. Astfel de medicamente includ diverse antibiotice, beta-blocante (propranolol, oxprenolol), medicamente antiaritmice (procainamidă, chinidină), medicamente antireumatice (clorochină, D-penicilamină), trimetafan, clorpromazină, steroizi, fenitoină și litiu.

Administrarea de suxametoniu cu scopul de a prelungi efectele blocanților neuromusculari nedeplolarizanți poate duce la un bloc prelungit și complex, care poate fi dificil de inversat cu anticolinesteraze.

Efect redus:

Se observă un efect redus după administrarea prealabilă cronică de fenitoină sau carbamazepină.

Tratamentul cu anticolinesteraze, utilizate în mod obișnuit în tratamentul bolii Alzheimer, de exemplu donepezil, poate scurta durata și poate diminua amplitudinea blocului neuromuscular cu cisatracurium.

Niciun efect:

Administrarea prealabilă de suxametoniu nu are niciun efect asupra duratei blocului neuromuscular după administrarea de doze în bolus de Cisatracurium Noridem sau asupra cerințelor privind rata perfuziei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea cisatracuriumului la femeile gravide. Studiile la animale sunt insuficiente în ceea ce privește efectele asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii și dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Cisatracurium Noridem nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă cisatracuriumul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele matern.

Nu se poate exclude un risc pentru sugarul alăptat. Cu toate acestea, datorită timpului de înjumătățire scurt, nu se preconizează o influență asupra sugarului alăptat dacă mama reia alăptarea după dispariția efectelor medicamentului. Ca o măsură de precauție, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului și se recomandă evitarea următoarei alăptări pentru un interval de timp însumând de 5x timpul de înjumătățire prin eliminare pentru cisatracurium, adică aproximativ 3 ore după ultima doză sau după terminarea perfuziei cu cisatracurium.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii privind fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și folosi utilaje

Această precauție nu este relevantă pentru utilizarea cisatracuriumului. Cisatracurium Noridem va fi utilizat întotdeauna în asociere cu un anesteziec general și prin urmare sunt aplicate precauțiile uzuale referitoare la recuperarea din anestezia generală.

4.8 Reacții adverse

Datele din studiile clinice interne grupate au fost utilizate pentru a determina frecvența reacțiilor adverse foarte frecvente până la rare.

Pentru clasificarea frecvenței s-a utilizat următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$).

Date provenite din studii clinice

<u>Tulburări cardiace</u>		
	Frecvente	Bradycardie
<u>Tulburări vasculare</u>		
	Frecvente	Hipotensiune
	Mai puțin frecvente	Înroșire a pielii
<u>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</u>		
	Mai puțin frecvente	Bronhospasm
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>		
	Mai puțin frecvente	Erupții trecătoare pe piele
<i>Date post-comercializare</i>		

<u>Tulburări ale sistemului imunitar</u>		
	Foarte rare	Reacție anafilactică, șoc anafilactic
<p>Au fost observate reacții anafilactice de diferite grade de severitate după administrarea blocaților neuromusculari, inclusiv șoc anafilactic.</p> <p>Foarte rar, au fost raportate reacții anafilactice severe la pacienții cărora li s-a administrat cisatracurium în asociere cu unul sau mai mulți agenți anesteziți.</p>		
<u>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</u>		
	Foarte rare	Miopatie, slăbiciune musculară
<p>Au existat câteva rapoarte privind slăbiciunea musculară și/sau miopatia după utilizarea prelungită a relaxanțelor musculare la pacienții grav bolnavi din secțiunile ATI. Majoritatea pacienților primeau concomitent corticosteroizi. Aceste evenimente au fost raportate rar în asociere cu cisatracurium și nu s-a stabilit o relație cauzală.</p>		

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România,
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1,
București 011478- RO,
e-mail: adr@anm.ro,
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

Paralizia musculară prelungită și consecințele acesteia este de așteptat să fie principalele semne de supradozaj cu Cisatracurium Noridem.

Abordarea terapeutică

Este esențial să se mențină ventilația pulmonară și oxigenarea arterială până la revenirea respirației spontane adecvate. Va fi necesară sedarea completă, deoarece Cisatracurium Noridem nu afectează starea de conștiență. Recuperarea poate fi accelerată prin administrarea de agenți anticolinesterazici odată ce apar semne de recuperare spontană.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Cisatracurium este un blocant neuromuscular, codul ATC: M03AC11.

Mecanism de acțiune

Cisatracurium este o benzilzochinolină cu efect miorelaxant non-depolarizant al musculaturii striate cu durată medie de acțiune.

Efecte farmacodinamice

Studiile clinice efectuate la om au indicat că cisatracurium nu este asociat cu eliberarea de histamină dependentă de doză și la doze de până la și inclusiv 8 x ED₉₅.

Cisatracurium se leagă de receptorii colinergici de pe placa motorie pentru a antagoniza acțiunea acetilcolinei, rezultând blocarea competitivă a transmisiei neuromusculare. Această acțiune este ușor reversibilă prin agenți anticolinesterazici, precum neostigmină sau edrofonium.

Doza ED₉₅ (doza necesară pentru a produce scăderea cu 95 % a răspunsului de contracție al mușchiului adductor al degetului mare la stimularea nervului ulnar) de cisatracurium este estimată la 0,05 mg/kg greutate corporală în timpul anesteziei cu opioide (tiopentonă/fentanil/midazolam).

Doza ED₉₅ de cisatracurium la copii în timpul anesteziei cu halotan este de 0,04 mg/kg.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Biotransformare/eliminare

Cisatracuriumul este metabolizat în organism la pH și temperatură fiziologice prin eliminarea Hofmann (un proces chimic) pentru a forma laudanozină și metabolitul acrilat monocuaternar. Acrilatul monocuaternar este hidrolizat prin esteraze plasmatiche nespecifice pentru a forma metabolitul alcool monocuaternar. Eliminarea cisatracuriumului este în mare măsură independentă de organ, dar ficatul și rinichii sunt căile principale de eliminare ale metaboliților acestuia.

Acești metaboliți nu au activitate de blocare neuromusculară.

Farmacocinetica la pacienții adulți

Farmacocinetica non-compartimentală pentru cisatracurium este independentă de doză în intervalul studiat (0,1 până la 0,2 mg/kg, adică între 2 până la 4 x ED₉₅).

Modelarea farmacocinetică populațională confirmă și extinde aceste observații până la 0,4 mg/kg (8 x ED₉₅). Parametrii farmacocinetici după administrarea unor doze de cisatracurium 0,1 și 0,2 mg/kg la pacienți adulți sănătoși supuși intervențiilor chirurgicale sunt rezumați în tabelul de mai jos:

Parametru	Interval de valori medii
Clearance	între 4,7 și 5,7 ml/min/kg
Volum de distribuție în stare de echilibru	între 121 și 161 ml/kg
Timp de înjumătățire prin eliminare	între 22 și 29 de minute

Farmacocinetica la pacienții vârstnici

Nu există diferențe clinice importante în farmacocinetica cisatracuriumului la pacienții vârstnici și pacienții adulți tineri. Profilul de recuperare este, de asemenea, nemodificat.

Farmacocinetica la pacienții cu insuficiență renală/hepatică

Nu există diferențe clinice importante în farmacocinetica cisatracuriumului la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal sau boală hepatică în stadiu terminal și la pacienții adulți sănătoși. Profilurile de recuperare ale acestora sunt, de asemenea, nemodificate.

Farmacocinetica în timpul perfuziilor

Farmacocinetica cisatracuriumului după perfuzii este similară celei după o singură injecție în bolus. Profilul de recuperare după perfuzia cu cisatracurium este independent de durata perfuziei și este similar celui obținut după o singură injecție în bolus.

Farmacocinetica la pacienții din unitatea de terapie intensivă (ATI)

Farmacocinetica cisatracuriumului la pacienții din unitatea ATI cărora li se administrează perfuzii prelungite este similară celei observate la adulții sănătoși supuși intervențiilor chirurgicale cărora li se administrează perfuzii sau injecții unice în bolus. Profilul de recuperare după perfuziile cu cisatracurium la pacienții din unitatea ATI este independent de durata perfuziei.

Concentrațiile metaboliților sunt mai mari la pacienții cu funcție renală și/sau hepatică anormală din secția ATI (vezi pct. 4.4). Acești metaboliți nu contribuie la blocul neuromuscular.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

Nu s-au putut efectua studii acute semnificative cu cisatracurium.
Pentru simptome de toxicitate, vezi pct. 4.9.

Toxicitate subacută

Studiile cu administrare repetată timp de trei săptămâni la câine și maimuță nu au evidențiat semne de toxicitate specifică compusului.

Mutagenitate

Cisatracurium nu a fost mutagen într-un test de mutagenitate microbiană *in vitro* la concentrații de până la 5000 micrograme/placă.

Într-un studiu citogenetic *in vivo* la șobolan, nu s-au observat anomalii cromozomiale semnificative la doze subcutanate de până la 4 mg/kg.

Cisatracurium a fost mutagen într-un test de mutagenitate *in vitro* pe celule limfomatoase de șoarece, la concentrații de 40 micrograme/ml și mai mari.

O singură reacție mutagenă pozitivă pentru un medicament utilizat rar și/sau pe termen scurt are o relevanță clinică incertă.

Carcinogenitate

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate.

Toxicologie reproductivă

Nu s-au efectuat studii privind fertilitatea. Studiile de reproducere la șobolan nu au evidențiat niciun efect adverse acisatracurium asupra dezvoltării fetale.

Tolerabilitate locală

Rezultatul unui studiu intraarterial la iepure a arătat că injecția cu cisatracurium este bine tolerată și nu s-au observat modificări asociate cu medicamentul.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Soluție de acid benzensulfonic 32% m/v (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

Deoarece Cisatracurium Noridem este stabil numai în soluții acide, nu trebuie amestecat în aceeași seringă sau administrat simultan prin același ac cu soluții alcaline, de exemplu, tiopentonă de sodiu. Nu este compatibil cu ketorolac trometamol sau cu emulsie injectabilă de propofol.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioadă de valabilitate înainte de diluare: 2 ani.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru cel puțin 24 de ore la 5 °C și la 25 °C (vezi pct. 6.6).

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, durata și condițiile de depozitare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la o temperatură cuprinsă între 2 și 8 °C, cu excepția cazului în care reconstituirea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (între 2 °C și 8 °C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

10 ml în fiolă din sticlă transparentă, neutră, de tip I: cutie cu 5 fiole

10 ml în fiolă din sticlă transparentă, neutră, de tip I: cutie cu 1 fiolă

5 ml în fiolă din sticlă transparentă, neutră, de tip I: cutie cu 5 fiole

5 ml în fiolă din sticlă transparentă, neutră, de tip I: cutie cu 1 fiolă

2,5 ml în fiolă din sticlă transparentă, neutră, de tip I: cutie cu 5 fiole

2,5 ml în fiolă din sticlă transparentă, neutră, de tip I: cutie cu 1 fiolă

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Acest medicament este numai pentru o singură utilizare. Utilizați numai soluțiile limpezi și aproape incolore până la culoarea galben pal sau galben verzuie. Medicamentul trebuie inspectat vizual înainte de utilizare, iar dacă aspectul vizual s-a modificat sau dacă fiola este deteriorată, medicamentul trebuie aruncat.

Cisatracurium Noridem diluat este stabil fizic și chimic timp de cel puțin 24 de ore la 5 °C - 25 °C, la concentrații cuprinse între 0,1 și 1 mg/ml, în următoarele soluții perfuzabile, în flacoane sau pungi din polipropilenă.

Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu (0,9 % m/v)

Soluție perfuzabilă de glucoză (5 % m/v).

Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu (0,18 % m/v) și glucoză (4 % m/v).

Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu (0,45 % m/v) și glucoză (2,5 % m/v).

Cu toate acestea deoarece medicamentul nu conține conservanți antimicrobieni, diluarea trebuie efectuată imediat înainte de utilizare sau, în caz contrar, medicamentul trebuie păstrat conform instrucțiunilor de la pct. 6.3.

Soluția de Cisatracurium Noridem s-a dovedit a fi compatibilă cu următoarele medicamente utilizate în mod obișnuit perioperator, atunci când sunt amestecate în condiții care simulează administrarea într-o perfuzie intravenoasă continuă printr-un port de injectare în Y: citrat de fentanil și clorhidrat de midazolam. Când alte medicamente sunt administrate prin același ac de perfuzie sau branulă permanentă ca și Cisatracurium Noridem, se recomandă ca după fiecare medicament acul, branula și linia de perfuzie venoasă să fie spălate cu un volum adecvat de lichid intravenos corespunzător, de exemplu, soluție perfuzabilă de clorură de sodiu (0,9 % m/v).

Ca și în cazul altor medicamente administrate intravenos, când se alege o venă mică pentru injectare, Cisatracurium Noridem trebuie spălat cu un lichid intravenos adecvat, de exemplu clorură de sodiu (0,9 % w/v) soluție perfuzabilă.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni pentru deschiderea fiolei

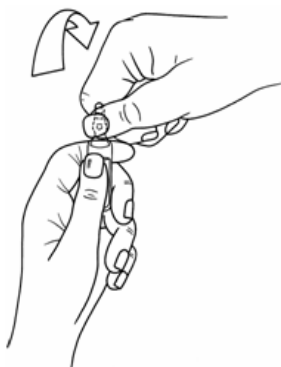
Fiolele sunt prevăzute cu sistemul de deschidere OPC (One Point Cut, fiole cu punct de rupere) și trebuie deschise urmând instrucțiunile de mai jos:

- Țineți cu mâna partea de jos a fiolei, așa cum se indică în imaginea 1.
- Puneți cealaltă mână pe partea de sus a fiolei, poziționând degetul mare deasupra punctului colorat și apăsați așa cum se indică în imaginea 2.



Imaginea 1

Imaginea 2



7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16522/2025/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2026.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2026.