

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Cisatrakurij Accordpharma 2 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

Cisatrakurij Accordpharma 5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Cisatrakurij Accordpharma 2mg/ml

1 ml otopine za injekciju ili infuziju sadrži 2,68 mg cisatrakurij besilata, što odgovara 2 mg cisatrakurija.

Jedna bočica od 2,5 ml otopine za injekciju ili infuziju sadrži 6,7 mg cisatrakurij besilata, što odgovara 5 mg cisatrakurija.

Jedna bočica od 5 ml otopine za injekciju ili infuziju sadrži 13,4 mg cisatrakurij besilata, što odgovara 10 mg cisatrakurija.

Jedna bočica od 10 ml otopine za injekciju ili infuziju sadrži 26,8 mg cisatrakurij besilata, što odgovara 20 mg cisatrakurija.

Cisatrakurij Accordpharma 5mg/ml

1 ml otopine za injekciju ili infuziju sadrži 6,70 mg cisatrakurij besilata, što odgovara 5 mg cisatrakurija.

Jedna bočica od 30 ml otopine za injekciju ili infuziju sadrži 201 mg cisatrakurij besilata, što odgovara 150 mg cisatrakurija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Bezbojna do blijedožuta ili zelenkastožuta otopina. Gotovo bez vidljivih čestica, pH vrijednosti 3,0 – 5,0.

4. KLINIČKI PODACI

Cisatrakurij Accordpharma je nedepolarizirajući neuromuskularni blokator srednje dugog djelovanja, za intravensku primjenu.

4.1 Terapijske indikacije

Cisatrakurij Accordpharma je indiciran za primjenu tijekom kirurških i drugih postupaka u odraslih i djece uzrasta od mjesec dana i starije. Cisatrakurij Accordpharma je također indiciran u odraslih kojima je potrebna intenzivna skrb. Cisatrakurij Accordpharma se može koristiti kao dodatak općoj anesteziji ili sedaciji na odjelu intenzivne njege u cilju opuštanja skeletne muskulature te olakšavanja trahealne intubacije i mehaničke ventilacije.

4.2. Doziranje i način primjene

Cisatrakurij Accordpharma se smije primjenjivati samo pod nadzorom anesteziologa ili drugih liječnika s kliničkim iskustvom u primjeni i djelovanju neuromuskularnih blokatora. Moraju biti dostupna i sredstva za trahealnu intubaciju, kao i održavanje plućne ventilacije i odgovarajuće arterijske oksigenacije.

Cisatrakurij Accordpharma se ne smije miješati u istoj štrcaljki ili primjenjivati istodobno kroz istu iglu s emulzijom propofola ili s alkalnim otopinama kao što je natrijev tiopenton (pogledajte dio 6.2).

Cisatrakurij Accordpharma ne sadrži antimikrobne konzervanse i namijenjen je isključivo za primjenu u jednog bolesnika.

Savjeti za praćenje

Kao i kod drugih neuromuskularnih blokatora, tijekom primjene lijeka Cisatrakurij Accordpharma preporučuje se praćenje neuromuskularne funkcije u cilju određivanja individualnog režima doziranja.

Primjena putem intravenske bolus injekcije

Doziranje u odraslih osoba

Trahealna intubacija: Preporučena doza lijeka Cisatrakurij Accordpharma za intubaciju u odraslih osoba iznosi 0,15 mg/kg (tjelesne težine). Navedena doza pruža dobre do odlične uvjete za trahealnu intubaciju 120 sekundi nakon primjene lijeka Cisatrakurij Accordpharma, a nakon indukcije anestezije uz pomoć propofola.

Više doze skratit će vrijeme nastupanja neuromuskularne blokade.

U tablici 1 naveden je sažeti prikaz farmakodinamičkih podataka kada se Cisatrakurij Accordpharma primjenjuje u dozama od 0,1 do 0,4 mg/kg (tjelesne težine) u zdravih odraslih bolesnika za vrijeme opioidne (tiopenton/fentanil/midazolam) ili propofolske anestezije.

Tablica 1: Srednje farmakodinamičke vrijednosti nakon raspona doza cisatrakurija

Početna doza cisatrakurija u mg/kg (tjelesne težine)	Vrsta anestezije	Vrijeme do 90% T ₁ * supresije (minute)	Vrijeme do maksimalne T ₁ * supresije (minute)	Vrijeme do 25% spontanog oporavka T ₁ * (minute)
0,1	opioidna	3,4	4,8	45
0,15	propofolska	2,6	3,5	55
0,2	opioidna	2,4	2,9	65
0,4	opioidna	1,5	1,9	91

*T₁: jednokratni trzaj, kao i prva komponenta u nizu od četiri impulsa mišića aduktora palca poslije supramaksimalne električne stimulacije ulnarnog živca.

Enfluranska ili izofluranska anestezija može produžiti učinkovitost kliničkog djelovanja početne doze cisatrakurija za čak 15%.

Održavanje: Neuromuskularna blokada može se produžiti dozama održavanja cisatrakurija. Doza od 0,03 mg/kg (tjelesne težine) pruža približno 20 minuta dodatne klinički učinkovite neuromuskularne blokade za vrijeme opioidne ili propofolne anestezije.

Uzastopna primjena doza održavanja ne dovodi do progresivnog produženja učinka.

Spontani oporavak: Kada spontani oporavak od neuromuskularne blokade započne, brzina ne ovisi o primijenjenoj dozi cisatrakurija. Za vrijeme opioidne ili propofolne anestezije, medijan vremena oporavka od 25 do 75% i od 5 do 95% iznosi približno 13 minuta, odnosno približno 30 minuta.

Poništavanje djelovanja: Neuromuskularna blokada nakon primjene cisatrakurija lako je reverzibilna uz pomoć standardnih doza antikolinesteraza. Srednja vrijednost vremena oporavka od 25 do 75% i do potpunog kliničkog oporavka ($T_4:T_1$ omjer $\geq 0,7$) iznosi približno 4 minute, odnosno 9 minuta nakon primjene lijeka za poništavanje djelovanja uz prosječni oporavak od 10% T_1 .

Doziranje u pedijatrijskih bolesnika

Trahealna intubacija (pedijatrijski bolesnici uzrasta od mjesec dana do 12 godina): Kao i u odraslih osoba, preporučena doza cisatrakurija za intubaciju iznosi 0,15 mg/kg (tjelesne težine) primijenjena brzo tijekom 5 do 10 sekundi. Ova doza pruža dobre do odlične uvjete za trahealnu intubaciju 120 sekundi nakon primjene cisatrakurija. Farmakodinamički podaci za ovu dozu nalaze se u tablicama 2, 3 i 4.

Cisatrakurij nije ispitivan za intubaciju pedijatrijskih bolesnika ASA klase III-IV. Dostupni su ograničeni podaci o primjeni cisatrakurija u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine koji se podvrgavaju dugotrajnim ili velikim kirurškim zahvatima.

U pedijatrijskih bolesnika uzrasta od mjesec dana do 12 godina, cisatrakurij ima kraće trajanje kliničke učinkovitosti i brži profil spontanog oporavka u odnosu na odrasle bolesnike pod sličnim uvjetima anestezije. Zapažene su male razlike u farmakodinamičkom profilu u djece uzrasta od mjesec dana do 11 mjeseci u odnosu na djecu uzrasta od 1 do 12 godina, koje su sažete u tablicama 2 i 3.

Tablica 2: Pedijatrijski bolesnici uzrasta od mjesec dana do 11 mjeseci

Doza cisatrakurija u mg/kg (tjelesne težine)	Vrsta anestezije	Vrijeme do 90% supresije (minute)	Vrijeme do maksimalne supresije (minute)	Vrijeme do 25% spontanog oporavka T_1 (minute)
0,15	Halotanska	1,4	2,0	52
0,15	Opioidna	1,4	1,9	47

Tablica 3: Pedijatrijski bolesnici uzrasta od 1 do 12 godina

Doza cisatrakurija u mg/kg (tjelesne težine)	Vrsta anestezije	Vrijeme do 90% supresije (minute)	Vrijeme do maksimalne supresije (minute)	Vrijeme do 25% spontanog oporavka T_1 (minute)
0,15	Halotanska	2,3	3,0	43
0,15	Opioidna	2,6	3,6	38

Kada cisatrakurij nije neophodan za intubaciju: Može se koristiti doza manja od 0,15 mg/kg. Farmakodinamički podaci za doze od 0,08 i 0,01 mg/kg u pedijatrijskih bolesnika uzrasta od 2 do 12 godina navedeni su u tablici 4:

Tablica 4: Pedijatrijski bolesnici uzrasta od 2 do 12 godina

Doza cisatrakurija u mg/kg (tjelesne težine)	Vrsta anestezije	Vrijeme do 90% supresije (minute)	Vrijeme do maksimalne supresije (minute)	Vrijeme do 25% spontanog oporavka T ₁ (minute)
0,08	Halotanska	1,7	2,5	31
0,1	Opioidna	1,7	2,8	28

Primjena cisatrakurija nakon primjene suksametonija u pedijatrijskih bolesnika nije ispitivana (vidjeti dio 4.5).

Može se očekivati da halotan produžuje trajanje kliničkeo učinkovitosti doze cisatrakurija do 20%. Nema dostupnih podataka o primjeni cisatrakurija u djece za vrijeme anestezije izazvane drugim halogenim fluorougličnim anestheticima, ali se i kod navedenih lijekova može očekivati da produžuju trajanje kliničke učinkovitosti doze cisatrakurija.

Održavanje (pedijatrijski bolesnici uzrasta od 2 do 12 godina): Neuromuskularna blokada može se produžiti dozama održavanja cisatrakurija. U pedijatrijskih bolesnika uzrasta od 2 do 12 godina doza od 0,02 mg/kg (tjelesne težine) pruža približno 9 minuta dodatne klinički učinkovite neuromuskularne blokade za vrijeme halotanske anestezije. Uzastopna primjena doza održavanja ne dovodi do progresivnog produženja učinka.

Ne postoji dovoljno podataka da bi se mogle dati specifične preporuke za doze održavanja u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine. Međutim, vrlo ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja na pedijatrijskim bolesnicima mlađim od 2 godine ukazuju da doza održavanja od 0,03 mg/kg može produžiti kliničku učinkovitost neuromuskularne blokade do 25 minuta za vrijeme opioidne anestezije.

Spontani oporavak: Kada oporavak od neuromuskularne blokade započne, brzina ne ovisi o primijenjenoj dozi cisatrakurija. Za vrijeme opioidne ili halotanske anestezije, medijan vremena oporavka od 25 do 75% i od 5 do 95% iznosi približno 11 minuta odnosno približno 28 minuta.

Poništavanje djelovanja: Neuromuskularna blokada nakon primjene cisatrakurija lako je reverzibilna uz pomoć standardnih doza antikolinesteraza. Srednja vrijednost vremena oporavka od 25 do 75% i do potpunog kliničkog oporavka (T₄:T₁ omjer $\geq 0,7$) iznosi približno 2 minute odnosno 5 minuta nakon primjene lijeka za poništavanje djelovanja uz prosječni oporavak od 13% T₁.

Primjena putem intravenske infuzije

Doziranje u odraslih osoba i djece uzrasta od 2 do 12 godina

Održavanje neuromuskularne blokade može se postići infuzijom cisatrakurija. Početna brzina infuzije od 3 $\mu\text{g/kg}$ (tjelesne težine)/min (0,18 mg/kg/h) preporučuje se za uspostavljanje 89 do 99% T₁ supresije nakon registriranja spontanog oporavka. Nakon početnog razdoblja stabilizacije neuromuskularne blokade, brzina infuzije od 1 do 2 $\mu\text{g/kg}$ (tjelesne težine)/min (0,06 do 0,12 mg/kg/h) mora biti dovoljna za održavanje blokade u tom opsegu u većine bolesnika.

Smanjenje brzine infuzije do 40% može biti potrebno kada se cisatrakurij primjenjuje za vrijeme izofluranske ili enfluranske anestezije (pogledajte dio 4.5).

Brzina infuzije ovisit će o koncentraciji cisatrakurija u otopini za infuziju, željenom stupnju neuromuskularne blokade i tjelesnoj težini bolesnika. U tablici 5 navedene su smjernice za primjenu nerazrijeđenog cisatrakurija.

Tablica 5: Brzina primjene infuzije cisatrakurija od 2 mg/ml

Bolesnik (tjelesna težina) (kg)	Doza ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)				Brzina infuzije
	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

Kontinuirana infuzija cisatrakurija u stanju dinamičke ravnoteže nije povezana s progresivnim povećanjem ili smanjenjem neuromuskularnog blokirajućeg učinka.

Nakon prekida infuzije cisatrakurija, spontani oporavak od neuromuskularne blokade odvija se brzinom koja se može usporediti s onom nakon primjene jednokratnog bolusa.

Doziranje u novorođenčadi (uzrasta manje od mjesec dana)

Primjena cisatrakurija u novorođenčadi se ne preporučuje jer lijek nije ispitivan u ovoj populaciji bolesnika.

Doziranje u starijih bolesnika

Nije potrebna izmjena doze u starijih bolesnika. Farmakodinamički profil cisatrakurija u ovih bolesnika sličan je profilu zabilježenom u mladih odraslih bolesnika, međutim, kao i kod drugih neuromuskularnih blokatora, početak djelovanja može biti nešto sporiji.

Doziranje u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebna izmjena doze u bolesnika sa zatajenjem bubrega.

Farmakodinamički profil cisatrakurija u ovih bolesnika sličan je profilu zabilježenom u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, ali početak djelovanja može biti nešto sporiji.

Doziranje u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebna izmjena doze u bolesnika sa završnim stadijem bolesti jetre. Farmakodinamički profil cisatrakurija u ovih bolesnika sličan je profilu zabilježenom u bolesnika s normalnom funkcijom jetre, ali početak djelovanja može biti nešto brži.

Doziranje u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima

Kada se primjenjuje putem brze bolus injekcije (tijekom 5 do 10 sekundi) u odraslih bolesnika s ozbiljnom kardiovaskularnom bolešću (*New York Heart Association* klasa I-III) podvrgnutih kirurškom zahvatu aortokoronarne prenosnice, cisatrakurij nije povezan s klinički značajnim kardiovaskularnim učincima ni pri jednoj ispitivanoj dozi (do i uključujući 0,4 mg/kg (8x ED₉₅). Međutim, dostupni su ograničeni podaci o primjeni doza viših od 0,3 mg/kg u ovoj populaciji bolesnika).

Cisatrakurij nije ispitivan u djece podvrgnute kardiokirurškim zahvatima.

Doziranje u bolesnika na odjelu za intenzivnu skrb

Cisatrakurij se može primjenjivati putem bolusne doze i/ili infuzije u odraslih bolesnika na odjelu za intenzivnu skrb.

Za odrasle bolesnike na odjelu intenzivne skrbi preporučuje se početna brzina infuzije cisatrakurij od 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (tjelesne težine)/min (0,18 mg/kg/h). Mogu postojati velike varijacije među bolesnicima u pogledu režima doziranja koje se vremenom mogu smanjivati ili povećavati. U kliničkim ispitivanjima je prosječna brzina infuzije iznosila 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ [raspon

od 0,5 do 10,2 µg/kg (tjelesne težine)/min (0,03 do 0,6 mg/kg/h)]. U tablici 6 navedene su smjernice za primjenu nerazrijeđene injekcije cisatrakurija (5 mg/ml).

Nakon dugotrajne (do 6 dana) infuzije cisatrakurija u bolesnika na odjelu za intenzivnu skrb, medijan vremena potrebnog do potpunog spontanog oporavka iznosio je približno 50 minuta.

Tablica 6: Brzina primjene infuzije cisatrakurija od 5 mg/ml

Bolesnik (tjelesna težina) (kg)	Doza (µg/kg/min)				Brzina infuzije
	1,0	1,5	2,0	3,0	
70	0,8	1,2	1,7	2,5	ml/h
100	1,2	1,8	2,4	3,6	ml/h

Profil oporavka bolesnika na odjelu za intenzivnu skrb nakon infuzije cisatrakurija ne ovisi o dužini trajanja infuzije.

4.3 Kontraindikacije

Cisatrakurij Accordpharma je kontraindiciran u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na cisatrakurij, atrakurij ili benzensulfonsku kiselinu.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Razmatranja specifična za lijek

Cisatrakurij dovodi do paralize respiratornih i drugih skeletnih mišića, ali nema poznate učinke na svijest ili prag boli. Cisatrakurij Accordpharma se smije primjenjivati samo pod nadzorom anesteziologa ili drugih liječnika s iskustvom u primjeni i djelovanju neuromuskularnih blokatora. Moraju biti dostupna i sredstva za trahealnu intubaciju, kao i održavanje plućne ventilacije i odgovarajuće arterijske oksigenacije.

Prilikom primjene lijeka Cisatrakurij Accordpharma u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na druge neuromuskularne blokatore potreban je oprez, s obzirom na to da je zabilježena visoka stopa (veća od 50%) križne preosjetljivosti između neuromuskularnih blokatora (vidjeti dio 4.3).

Cisatrakurij nema značajno vagolitičko djelovanje niti djeluje kao blokator ganglija. Prema tome, Cisatrakurij Accordpharma nema klinički značajan učinak na srčanu frekvenciju i ne utječe na bradikardiju izazvanu drugim anestetima ili stimulacijom vagusa tijekom kirurškog zahvata.

Bolesnici s mijastenijom gravis i drugim oblicima neuromuskularnih oboljenja pokazali su znatno povećanu osjetljivost na nedepolarizirajuće blokatore. Kod navedenih bolesnika ne preporučuje se početna doza lijeka Cisatrakurij Accordpharma veća od 0,02 mg/kg.

Teški poremećaji acido-bazne ravnoteže i/ili serumskih elektrolita mogu povećati ili smanjiti osjetljivost bolesnika na neuromuskularne blokatore.

Nisu dostupni podaci o primjeni cisatrakurija u novorođenčadi mlađoj od mjesec dana jer lijek nije ispitivan u ovoj populaciji bolesnika.

Cisatrakurij nije ispitivan u bolesnika s malignom hipertermijom u anamnezi. Ispitivanja u svinja sklonih pojavi maligne hipertermije pokazala su da cisatrakurij ne aktivira pojavu ovog sindroma.

Nisu provedena ispitivanja cisatrakurija u bolesnika podvrgnutih kirurškim zahvatima u uvjetima inducirane hipotermije (od 25 do 28 °C). Kao i kod drugih neuromuskularnih blokatora, može se očekivati da će brzina infuzije potrebna za održavanje odgovarajuće kirurške relaksacije u ovim uvjetima biti značajno smanjena.

Cisatrakurij nije ispitan u bolesnika s opeklinama; međutim, kao i kod drugih nedepolarizirajućih neuromuskularnih blokatora, mora se uzeti u obzir mogućnost potrebe za povećanjem doze, kao i skraćeno trajanje djelovanja, ako se injekcija cisatrakurija primjenjuje u ovih bolesnika.

Cisatrakurij Accordpharma je hipotoničan i ne smije se primjenjivati u infuzijsku liniju za transfuziju krvi.

Bolesnici na odjelu za intenzivnu skrb:

Primjena visokih doza laudanozina, metabolita cisatrakurija i atrakurija, u laboratorijskih životinja, povezana je s prolaznom hipotenzijom i, kod nekih životinjskih vrsta, cerebralnim ekscitatornim učincima. Kod najosjetljivijih životinjskih vrsta, ovi su se učinci javili pri koncentracijama laudanozina u plazmi sličnima onima zabilježenima u nekih bolesnika na odjelu za intenzivnu skrb nakon produžene infuzije atrakurija.

U skladu s potrebom za manjom brzinom infuzije cisatrakurija, koncentracije laudanozina u plazmi iznose približno jednu trećinu koncentracija nakon infuzije atrakurija.

Zabilježeni su rijetki slučajevi pojave napadaja u bolesnika na odjelu za intenzivnu skrb koji su primali atrakurij i druge lijekove. U navedenih bolesnika postojao je jedan ili više predisponirajućih faktora za pojavu napadaja (npr. kranijalna trauma, hipoksična encefalopatija, cerebralni edem, virusni encefalitis, uremija). Uzročna veza s laudanozinom nije utvrđena.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Pokazalo se da mnogi lijekovi utječu na veličinu i/ili trajanje djelovanja nedepolarizirajućih neuromuskularnih blokatora, uključujući sljedeće:

Pojačani učinak:

Anestetici kao što su enfluran, izofluran, halotan (vidjeti dio 4.2) i ketamin, drugi nedepolarizirajući neuromuskularni blokatori ili drugi lijekovi kao što su antibiotici (uključujući aminoglikozide, polimiksine, spektinomycin, tetracikline, linkomicin i klindamicin), antiaritmici (uključujući propranolol, blokatore kalcijevih kanala, lidokain, prokainamid i kinidin), diuretici (uključujući furosemid i potencijalno tiazide, manitol i acetazolamid), soli magnezija i litija i ganglijski blokatori (trimetafan, heksametonij).

Rijetko, određeni lijekovi mogu pogoršati ili demaskirati latentnu mijasteniju gravis ili inducirati mijastenični sindrom, što za posljedicu može imati povećanu osjetljivost na nedepolarizirajuće neuromuskularne blokatore. U te lijekove spadaju razni antibiotici, beta blokatori (propranolol, oksprenolol), antiaritmici (prokainamid, kinidin), antireumatici (klorokin, D-penicilamin), trimetafan, klorpromazin, steroidi, fenitoin i litij.

Primjena suksametonija u cilju produženja učinka nedepolarizirajućih neuromuskularnih blokatora može dovesti do produžene i složene blokade koju će možda biti teško neutralizirati primjenom antikolinesteraza.

Smanjeni učinak:

Smanjeni učinak primijećen je nakon ranije kronične primjene fenitoina ili karbamazepina.

Liječenje antikolinesterazama, koje se često koriste u liječenju Alzheimerove bolesti, npr. donepezilom, može skratiti trajanje i smanjiti veličinu neuromuskularne blokade izazvane cisatrakurijem.

Bez učinka:

Ranija primjena suksametonija nema učinak na trajanje neuromuskularne blokade nakon primjene bolus doza cisatrakurija ili na potrebnu brzinu infuzije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni cisatrakurija u trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu dovoljna za procjenu učinaka na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Cisatrakurij se ne smije koristiti tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se cisatrakurij ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ova mjera opreza nije relevantna za primjenu lijeka Cisatrakurij Accordpharma. Cisatrakurij Accordpharma se uvijek koristi u kombinaciji s općim anestetecima i stoga se primjenjuju uobičajene mjere predostrožnosti koje se odnose na obavljanje određenih aktivnosti nakon opće anestezije.

4.8 Nuspojave

Združeni podaci iz internih kliničkih ispitivanja korišteni su za utvrđivanje učestalosti nuspojava u rasponu od vrlo čestih do manje čestih.

Za klasifikaciju učestalosti korištena je sljedeća podjela: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$),

PODACI IZ KLINIČKIH ISPITIVANJA

Srčani poremećaji

Često bradikardija

Krvožilni poremećaji

Često hipotenzija
Manje često crvenilo kože

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često bronhospazam

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često osip

PODACI IZ RAZDOBLJA NAKON STAVLJANJA LIJEKA U PROMET

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko anafilaktička reakcija

Anafilaktičke reakcije različitog stupnja ozbiljnosti zabilježene su nakon primjene neuromuskularnih blokatora. Vrlo rijetko, zabilježene su teške anafilaktičke reakcije u bolesnika koji su primili cisatrakurij u kombinaciji s jednim ili više anestetika.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Vrlo rijetko miopatija, mišićna slabost

U bolesnika s teškim oboljenjima na odjelu za intenzivnu skrb prijavljena je slabost mišića i/ili miopatija nakon dugotrajne primjene mišićnih relaksansa. Većina bolesnika je istodobno primala i kortikosteroide. Ovi događaji su rijetko zabilježeni u vezi s primjenom cisatrakurija te nije utvrđena uzročna veza.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi

Produžena paraliza mišića i njene posljedice se očekuju kao glavni znakovi predoziranja cisatrakurijem.

Zbrinjavanje

Od ključnog je značaja održavanje plućne ventilacije i arterijske oksigenacije do ponovnog uspostavljanja adekvatne spontane respiracije. Potpuna sedacija bit će neophodna s obzirom na to da cisatrakurij ne utječe na razinu svijesti. Oporavak se može ubrzati primjenom antikolinesteraza nakon što se utvrde znakovi spontanog oporavka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Mehanizam djelovanja

Cisatrakurij je neuromuskularni blokator, ATK oznaka: M03AC11.

Cisatrakurij je srednjedugodjelujući nedepolarizirajući benzil-izokinolonski relaksans skeletnih mišića.

Farmakodinamički učinci

Klinička ispitivanja kod ljudi ukazuju da cisatrakurij nije povezan s oslobađanjem histamina ovisnim o dozi, čak ni pri dozama do i uključujući 8 x ED₉₅.

Cisatrakurij se veže za kolinergičke receptore na motornoj ploči, antagonizirajući djelovanje acetilkolina, što dovodi do kompetitivne blokade neuromuskularne transmisije. Ovo se djelovanje može jednostavno neutralizirati antikolinesterazama kao što su neostigmin ili edrofonij.

Procjenjuje se da je ED₉₅ (doza potrebna za postizanje 95%-tne depresije trzaja mišića aduktora palca na stimulaciju ulnarnog živca) cisatrakurija 0,05 mg/kg tjelesne težine za vrijeme opioidne anestezije (tiopenton/fentanil/midazolam).

ED₉₅ cisatrakurija u djece za vrijeme halotanske anestezije iznosi 0,04 mg/kg.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Biotransformacija/Eliminacija

Cisatrakurij u organizmu podliježe degradaciji putem Hofmannove eliminacije (kemijski proces) pri fiziološkim vrijednostima pH i temperature, pri čemu se stvara laudanozin i monokvaternarni akrilatni metabolit. Monokvaternarni akrilat podliježe hidrolizi od strane nespecifičnih esteraza plazme, pri čemu nastaje monokvaternarni alkoholni metabolit. Eliminacija cisatrakurija većinom je neovisna od organa, ali jetra i bubrezi predstavljaju primarne puteve klirensa njegovih metabolita.

Navedeni metaboliti ne posjeduju aktivnost neuromuskularne blokade.

Farmakokinetika u odraslih bolesnika

Nekompartmentalna farmakokinetika cisatrakurija neovisna je od doze u ispitivanom rasponu (od 0,1 do 0,2 mg/kg, tj. od 2 do 4 x ED₉₅).

Modeliranje populacijske farmakokinetike potvrđuje i proširuje ove rezultate do 0,4 mg/kg (8 x ED₉₅). Sažetak farmakokinetičkih parametara nakon primjene cisatrakurija u dozi od 0,1 i 0,2 mg/kg u zdravih odraslih kirurških bolesnika nalazi se u tablici u nastavku:

Parametar	Raspon srednjih vrijednost
Klirens	4,7 do 5,7 ml/min/kg
Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže	121 do 161 ml/kg
Poluvijek eliminacije	22 do 29 minuta

Farmakokinetika u starijih bolesnika

Ne postoje klinički značajne razlike u farmakokinetici cisatrakurija u starijih i mladih odraslih bolesnika. Profil oporavka također je nepromijenjen.

Farmakokinetika u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega/jetre

Nema klinički značajnih razlika u farmakokinetici cisatrakurija u bolesnika sa zatajenjem bubrega u završnom stadiju ili oboljenjem jetre u završnom stadiju i zdravih odraslih bolesnika. Njihovi profili oporavka također su nepromijenjeni.

Farmakokinetika za vrijeme primjene infuzija

Farmakokinetika cisatrakurija nakon infuzije cisatrakurija slična je farmakokinetici nakon primjene jednokratne bolus injekcije. Profil oporavka nakon primjene infuzije cisatrakurija ne ovisi o trajanju infuzije i sličan je profilu nakon primjene jednokratne bolus injekcije.

Farmakokinetika u bolesnika na odjelu za intenzivnu skrb

Farmakokinetika cisatrakurija u bolesnika na odjelu za intenzivnu skrb koji primaju dugotrajne infuzije slična je farmakokinetici u zdravih odraslih kirurških bolesnika koji primaju infuzije ili jednokratne bolus injekcije. Profil oporavka bolesnika na odjelu za intenzivnu skrb nakon infuzija cisatrakurija ne ovisi o dužini trajanja infuzije.

Koncentracije metabolita su više u bolesnika na odjelu za intenzivnu skrb s abnormalnom funkcijom bubrega i/ili jetre (vidjeti dio 4.4). Ovi metaboliti ne doprinose neuromuskularnoj blokadi.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

Nije bilo moguće provesti značajna ispitivanja akutne toksičnosti s cisatrakurijem. Simptome toksičnosti vidjeti u dijelu dio 4.9.

Subakutna toksičnost:

Ispitivanja s ponavljanom primjenom tijekom tri tjedna u pasa i majmuna nisu pokazala specifične znakove toksičnosti povezane s lijekom.

Mutagenost

Cisatrakurij nije pokazao mutagenost u *in vitro* mikrobiološkom testu mutagenosti pri koncentracijama do 5000 µg/ploča.

U *in vivo* citogenetskom ispitivanju u štakora nisu zapažene značajne kromosomske abnormalnosti pri supkutanim dozama do 4 mg/kg.

Cisatrakurij je pokazao mutagenost u *in vitro* analizi mutagenosti na stanicama mišjeg limfoma, pri koncentracijama od 40 µg/ml i višim.

Klinički značaj postojanja jedne pozitivne mutagene reakcije na lijek koji se primjenjuje rijetko i/ili u kratkom vremenskom razdoblju je upitan.

Karcinogenost

Nisu provedena ispitivanja karcinogenosti na životinjama.

Reproduktivna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti. Reproductivna ispitivanja u štakora nisu pokazala štetne učinke cisatrakurija na razvoj fetusa.

Lokalna podnošljivost

Rezultati ispitivanja intraarterijske primjene lijeka u kunića pokazali su da se injekcija cisatrakurija dobro podnosi te nisu zapažene promjene povezane s lijekom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Otopina benzensulfonske kiseline, voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnosti

Dokazano je da se degradacija cisatrakurij besilata odvija brže u laktatnoj Ringerovoj injekciji i 5%-tnoj dekstrozi i laktatnoj Ringerovoj injekciji nego u infuzijskim otopinama navedenima u dijelu 6.6.

Stoga se preporučuje da se laktatna Ringerova injekcija i 5%-tna dekstroza i laktatna Ringerova injekcija ne koriste kao otopala u pripremi otopina cisatrakurija za infuziju.

Budući da je cisatrakurij stabilan samo u kiselim otopinama, ne smije se miješati u istoj štrcaljki niti istovremeno primjenjivati kroz istu štrcaljku s alkalnim otopinama, npr. natrijevim tiopentonom. Nije kompatibilan s ketorolak trometamolom ili emulzijom propofola za primjenu injekcijom.

6.3. Rok valjanosti

Rok valjanosti prije razrjeđivanja: 18 mjeseci.

Rok valjanosti razrijeđenog lijeka.

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljenog lijeka tijekom najmanje 24 sata na temperaturi od 5 °C i 25 °C (vidjeti dio 6.6).

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika i normalno ne smiju biti duži od 24 sata pri 2 °C do 8 °C.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Ne smrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Cisatrakurij Accordpharma 2 mg/ml otopina za injekciju

2,5 ml u bočici (staklo): kutija s 5 bočica

5 ml u bočici (staklo): kutija s 5 bočica

10 ml u bočici (staklo): kutija s 5 bočica

Cisatrakurij Accordpharma 5 mg/ml otopina za injekciju

30 ml u bočici (staklo): kutija s 1 bočicom

30 ml u bočici (staklo): kutija s 5 bočica

Prozirna, neutralna bočica od stakla tipa I s brombutilnim gumenim čepom i poklopcem za brzo otvaranje.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ovaj lijek je namijenjen samo za jednokratnu primjenu. Koristite samo prozirne i skoro bezbojne ili blago žute/zelenkastožute otopine. Lijek treba vizualno pregledati prije upotrebe, a ako se njegov izgled izmijenio ili je spremnik oštećen, lijek se mora baciti.

Razrijeđeni Cisatrakurij Accordpharma je fizikalno i kemijski stabilan najmanje 24 sata na temperaturi od 5 °C i 25 °C pri koncentracijama između 0,1 i 2 mg/ml u sljedećim infuzijskim otopinama, u spremniku od polivinilklorida ili polipropilena:

Natrijev klorid (0,9 % w/v), intravenska infuzija.

Glukoza (5 % w/v), intravenska infuzija.

Natrijev klorid (0,18 % w/v) i glukoza (4 % w/v), intravenska infuzija.

Natrijev klorid (0,45% w/v) i glukoza (2,5% w/v), intravenska infuzija.

Međutim, budući da lijek ne sadrži antimikrobne konzervanse, razrjeđivanje treba obaviti neposredno prije upotrebe ili, ako se to ne učini, lijek treba čuvati u skladu s uputama navedenim u dijelu 6.3.

Dokazano je da je cisatrakurij kompatibilan sa sljedećim uobičajenim lijekovima koji se koriste perioperativno, kada se miješa u uvjetima koji simuliraju primjenu u tekuću intravensku infuziju preko otvora Y-nastavka za ubrizgavanje: alfentanil hidroklorid, droperidol, fentanil citrat, midazolam hidroklorid i sufentanil citrat. Kada se drugi lijekovi primjenjuju kroz istu, trajno postavljenu iglu ili kanilu kao i Cisatrakurij Accordpharma, preporučuje se da se svaki lijek ispere adekvatnim volumenom odgovarajuće otopine za intravensku primjenu, npr. otopine natrijevog klorida za intravensku infuziju (0,9 % w/v).

Kao što je slučaj i s drugim lijekovima koji se primjenjuju intravenski, kada se za mjesto injiciranja odabere mala vena, Cisatrakurij Accordpharma treba isprati iz vene pomoću odgovarajuće otopine za intravensku primjenu, npr. otopine natrijevog klorida za intravensku infuziju (0,9 % w/v).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Cisatrakurij Accordpharma 2 mg/ml otopina za injekciju/infuziju: HR-H-250543709
Cisatrakurij Accordpharma 5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju: HR-H-400799381

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. ožujka 2020.
Datum obnove odobrenja: /.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23. prosinca 2023.