

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cisatracurium Kalceks 2 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje cisatracurium 2 mg (jako cisatracurii besilas).

Jedna 2,5ml ampulka obsahuje cisatracurium 5 mg.

Jedna 5ml ampulka obsahuje cisatracurium 10 mg.

Jedna 10ml ampulka obsahuje cisatracurium 20 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok

Čirý, bezbarvý nebo nažloutlý roztok, bez viditelných částic.
pH roztoku 3,0-3,8

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Cisatracurium Kalceks je indikován k použití při chirurgických či jiných výkonech u dospělých a dětí od 1 měsíce věku. Je rovněž indikován u dospělých vyžadujících intenzivní péči. Cisatracurium Kalceks 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

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

Je třeba vzít na vědomí, že přípravek Cisatracurium Kalceks nemá být mísen ve stejné injekční stříkačce nebo podáván současně stejnou jehlou jako injekční emulze propofolu nebo alkalické roztoky, jako např. sodná sůl thiopentalu (viz bod 6.2).

Přípravek Cisatracurium Kalceks neobsahuje žádné antimikrobiální konzervační látky a je určen k použití pro jednoho pacienta.

Doporučení k monitorování

Stejně jako u jiných neuromuskulárních blokátorů se během používání cisatracurium doporučuje monitorování neuromuskulárních funkcí, aby bylo možné individualizovat dávkování podle potřeb pacienta.

Dávkování

- Aplikace intravenózní bolusovou injekcí

Dávkování u dospělých

Endotracheální intubace

Doporučená dávka cisatrakuria k intubaci u dospělých je 0,15 mg/kg (tělesné hmotnosti). Po indukci anestezie propofolem navodí tato dávka za 120 sekund dobré až výborné podmínky pro endotracheální intubaci.

Vyšší dávky zkrátí dobu do nástupu neuromuskulární blokády.

Následující tabulka shrnuje průměrné 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.

Tabulka 1 Průměrné farmakodynamické údaje po podání různých dávek cisatrakuria

Úvodní dávka mg/kg (tělesné hmotnosti)	Látka použitá k anestezii	Doba do dosažení 90% suprese T ₁ * (min)	Doba do dosažení maximální suprese T ₁ * (min)	Doba do 25% spontánního zotavení T ₁ * (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

*T₁ záškrbová odezva *musculus adductor pollicis* na jednorázovou stimulaci *nervus ulnaris*, popř. záškrbová odezva *musculus adductor pollicis* na první ze čtyř opakovaných supramaximálních elektrostimulací *nervus ulnaris*.

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

Udržování relaxace

Neuromuskulární blokádu lze prodlužovat udržovacími dávkami cisatrakuria. Dávka 0,03 mg/kg (tělesné hmotnosti) prodlouží klinicky účinnou neuromuskulární blokádu při opioidní nebo propofolové anestezii přibližně o 20 minut.

Opakované udržovací dávky nevedou k progresivní prolongaci účinku.

Spontánní zotavení

Jakmile začne být patrné spontánní zotavování z neuromuskulární blokády, není jeho další rychlost závislá na velikosti podané dávky cisatrakuria. Při opioidní nebo propofolové anestezii je medián doby od 25 % do 75 % zotavení přibližně 13 minut a od 5 % do 95 % zotavení přibližně 30 minut.

Zrušení neuromuskulární blokády

Neuromuskulární blokádu navozenou cisatrakuriem lze snadno zrušit standardními dávkami inhibitorů cholinesterázy. Po podání inhibitoru cholinesterázy při přibližně 10% zotavení T₁ činí průměrná doba od 25% zotavení do 75% zotavení přibližně 4 minuty a do plného klinického zotavení (T₄:T₁ ≥ 0,7) přibližně 9 minut.

Dávkování u pediatrické populace

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

Doporučená úvodní dávka cisatrakuria k endotracheální intubaci je, stejně jako u dospělých, 0,15 mg/kg (tělesné hmotnosti) podaná rychle během 5 až 10 sekund. Tato dávka navodí dobré až výborné podmínky pro endotracheální intubaci za 120 sekund po injekci přípravku cisatrakuria.

Farmakodynamické údaje pro tuto dávku jsou shrnuty v tabulkách dále (Tabulka 2, Tabulka 3 a Tabulka 4).

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

U pediatrických pacientů ve věku od 1 měsíce do 12 let je klinický účinek cisatrakuria kratší a spontánní zotavení je rychlejší než u dospělých při anestezii prováděné za podobných podmínek. Mezi věkovou skupinou od 1 měsíce do 11 měsíců a věkovou skupinou od 1 roku do 12 let byly pozorovány malé rozdíly ve farmakodynamickém profilu, které jsou shrnuty v Tabulce 2 a Tabulce 3.

Tabulka 2 Pediatrickí pacienti od 1 měsíce do 11 měsíců věku

Dávka cisatrakuria mg/kg (tělesné hmotnosti)	Látka použita k anestezii	Doba k dosažení 90% suprese (min)	Doba k dosažení maximální suprese (min)	Doba do 25% spontánního zotavení T ₁ (min)
0,15	Halothan	1,4	2,0	52
0,15	Opioid	1,4	1,9	47

Tabulka 3 Pediatrickí pacienti od 1 do 12 let věku

Dávka cisatrakuria mg/kg (tělesné hmotnosti)	Látka použita k anestezii	Doba k dosažení 90% suprese (min)	Doba k dosažení maximální suprese (min)	Doba do 25% spontánního zotavení T ₁ (min)
0,15	Halothan	2,3	3,0	43
0,15	Opioid	2,6	3,6	38

Pokud není cisatrakurium 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 4.

Tabulka 4 Pediatrickí pacienti od 2 do 12 let věku

Dávka cisatrakuria mg/kg (tělesné hmotnosti)	Látka použita k anestezii	Doba k dosažení 90% suprese (min)	Doba k dosažení maximální suprese (min)	Doba do 25% spontánního zotavení T ₁ (min)
0,08	Halothan	1,7	2,5	31
0,1	Opioid	1,7	2,8	28

Podání cisatrakuria po předchozí aplikaci suxamethonia nebylo u pediatrických pacientů studováno (viz bod 4.5).

Halothan může prodloužit klinický účinek podané dávky cisatrakuria až o 20 %. Nejsou dostupné informace o použití cisatrakuria u dětí při anestezii za použití anestetik ze skupiny halogenovaných etherů. I u těchto léčivých přípravků však lze očekávat, že prodlouží klinický účinek podané dávky cisatrakuria.

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

Neuromuskulární blokádu lze prodlužovat udržovacími dávkami cisatrakuria. Při halothanové anestezii u pediatrických pacientů od 2 do 12 let věku prodlouží dávka 0,02 mg/kg (tělesné hmotnosti) klinicky účinnou neuromuskulární blokádu přibližně o 9 minut. Opakované udržovací dávky nevedou k progresivní prolongaci účinku.

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 neuromuskulární blokádu při opioidní anestezii až o 25 minut.

Spontánní zotavení

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

Zrušení neuromuskulární blokády

Neuromuskulární blokádu navozenou cisatrakuriem lze snadno zrušit standardními dávkami inhibitorů cholinesterázy. Po podání inhibitoru cholinesterázy 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 intravenózní infuzí**

Dávkování u dospělých a dětí od 2 do 12 let věku

Neuromuskulární blokáda může být udržována infuzí přípravku Cisatracurium Kalceks. Po prvních známkách spontánního zotavování se k obnovení 89 % až 99 % suprese T_1 doporučuje iniciační rychlost infuze 3 mikrogramy/kg (tělesné hmotnosti)/min (0,18 mg/kg/h). Po úvodním období stabilizace neuromuskulární blokády by k udržení blokády v tomto rozpětí mělo u většiny pacientů postačovat podávání infuze rychlostí 1 až 2 mikrogramy/kg (tělesné hmotnosti)/min (0,06 až 0,12 mg/kg/h).

Podávání cisatrakuria během isofluranové nebo enfluranové 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 neuromuskulární blokády a na tělesné hmotnosti pacienta. V následující tabulce jsou uvedena doporučení pro infuzi nezředěného přípravku Cisatracurium Kalceks 2 mg/ml injekční/infuzní roztok.

Tabulka 5 Rychlost podávání přípravku Cisatracurium Kalceks 2 mg/ml

Tělesná hmotnost pacienta (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/h
70	2,1	3,2	4,2	6,3	ml/h
100	3,0	4,5	6,0	9,0	ml/h

Kontinuální infuze konstantní rychlostí není spojena s progresivním vzestupem ani poklesem účinku blokujícího nervosvalový přenos.

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

- **Aplikace bolusu pacientům na jednotce intenzivní péče (JIP)**

Cisatrakurium může být dospělým pacientům na JIP podáno ve formě bolusu a/nebo infuze.

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

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

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

Zvláštní skupiny pacientů

Dávkování u starších pacientů

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

Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

U pacientů se selháváním ledvin není třeba dávku upravovat. 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 u pacientů s normální funkcí jater, avšak nástup účinku může být mírně urychlen.

Dávkování u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním

Podání cisatrakuria rychlou bolusovou injekcí (během 5 až 10 sekund) dospělým pacientům s těžkým kardiovaskulárním onemocněním (New York Heart Association klasifikace I-III) podstupujících operaci koronárního arteriálního bypassu (Coronary Artery Bypass Graft, CABG) nebylo při žádné ze studovaných dávek (do dávky 0,4 mg/kg včetně (8x ED₉₅)) spojeno s klinicky významnými kardiovaskulárními účinky. Avšak u této skupiny pacientů jsou k dispozici pouze omezené údaje týkající se dávek vyšších než 0,3 mg/kg.

Podávání cisatrakuria dětem podstupujícím kardiochirurgický výkon nebylo studováno.

Dávkování u novorozenců (do 1 měsíce věku)

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

Způsob podání

Intravenózní podání.

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na cisatrakurium, atrakurium nebo kyselinu besilovou nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

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. Cisatrakurium má být podáváno pouze anesteziologem nebo jiným lékařem dobře obeznámeným s aplikací a působením blokátorů nervosvalového přenosu, nebo pod jejich dozorem. K dispozici musí být vybavení k tracheální intubaci a k udržení plicní ventilace a adekvátního okysličení arteriální krve.

Podává-li se cisatrakurium pacientům, u kterých se v minulosti vyskytla hypersenzitivní reakce na jiné blokátory nervosvalového přenosu, je nutné zachovávat zvláštní opatrnost, protože mezi blokátory nervosvalového přenosu byla ve zvýšené míře (více než 50 %) popsána zkřížená senzitivita (viz bod 4.3).

Cisatrakurium nemá významné vagolytické ani ganglioplegické vlastnosti. Proto cisatrakurium 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 vůči nedepolarizujícím blokátorům nervosvalového přenosu. Doporučuje se, aby u těchto pacientů nebyla úvodní dávka vyšší než 0,02 mg/kg.

Citlivost pacientů vůči blokátorům nervosvalového přenosu může být větší nebo menší v důsledku přítomnosti silných acidobazických a/nebo elektrolytových dysbalancí v krevním séru.

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

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

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící podání cisatrakuria pacientům podstupujícím chirurgické výkony v řízené hypotermii (25 až 28 °C). Lze očekávat, že rychlost infuze potřebná k udržení adekvátní chirurgické relaxace bude (podobně jako je tomu u jiných blokátorů nervosvalového přenosu) významně nižší.

Aplikace cisatrakuria u pacientů s popáleninami nebyla studována; nicméně stejně jako u jiných nedepolarizujících blokátorů nervosvalového přenosu je nutné brát v úvahu možnost potřeby vyšších nároků na dávkování a kratšího trvání účinku, pokud se cisatrakurium podává těmto pacientům.

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

Pacienti na jednotkách intenzivní péče (JIP)

Podání laudanosinu, metabolitu cisatrakuria a atrakuria, laboratorním zvířatům ve vysokých dávkách 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.

Ve shodě s menšími nároky na rychlost infuze cisatrakuria jsou plazmatické koncentrace laudanosinu přibližně třetinové v porovnání s těmi po infuzi atrakuria.

U pacientů na jednotkách intenzivní péče, kteří dostávali atrakurium spolu s jinými léčivy, 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, urémie). Příčinná souvislost s laudanosinem nebyla dokázána.

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 léčiv, mezi něž patří:

Zesílení účinku:

- anestetika jako enfluran, isofluran a halothan (viz bod 4.2) a ketamin;
- jiné nedepolarizující blokátory nervosvalového přenosu;
- další léčiva jako antibiotika (včetně aminoglykosidů, polymyxinů, spektinomycinu, tetracyklinů, linkomycinu a klindamycinu);
- antiarytmika (včetně propranololu, blokátorů vápníkových kanálů, lidokainu, prokainamidu a chinidinu);
- diuretika (včetně furosemidu a možná thiazidů, mannitolu a acetazolamidu);
- soli hořčíku a lithia;
- ganglioplegika (trimetafan, hexamethonium).

Vzácně mohou některé léčivé přípravky zhoršit nebo odhalit latentní myasthenia gravis nebo dokonce navodit myastenický syndrom; může dojít ke zvýšení citlivosti na nedepolarizující blokátory nervosvalového přenosu. Tyto léčivé přípravky zahrnují různá antibiotika, betablokátory (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 prodloužení a komplexní blokádě, která může být inhibitory cholinesterázy obtížně odstranitelná.

Zeslabení účinku:

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

Inhibitory cholinesteráz, které se běžně používají k léčbě Alzheimerovy choroby (např. donepezil), mohou zkracovat délku trvání nebo snižovat neuromuskulární blokádu vyvolanou cisatrakuriem.

Bez účinku:

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné adekvátní informace o použití cisatrakuria u těhotných žen. Studie prováděné na zvířatech z pohledu vlivu na těhotenství, embryofetální/fetální vývoj, porod a postnatální vývoj nejsou dostatečné (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo.

Přípravek Cisatracurium Kalceks nemá být v 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

Studie fertility nebyly provedeny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Řízení vozidel ani obsluha strojů nepřipadají při použití přípravku Cisatrakurium Kalceks v úvahu. Cisatrakurium je vždy podáváno při celkové anestézii, a proto je nutné dodržovat bezpečnostní opatření obvyklá při vykonávání všech činností po celkové anestezii.

4.8 Nežádoucí účinky

K určení frekvence se užívá následující klasifikace: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: Anafylaktické reakce, anafylaktický šok

Po podání blokátorů nervosvalového přenosu byly pozorovány anafylaktické reakce různých stupňů závažnosti, včetně anafylaktického šoku. Ve velmi vzácných případech byly hlášeny závažné anafylaktické reakce u pacientů, jimž bylo podáváno cisatrakurium společně 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: Vytráčka

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 cisatrakuriem 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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

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 benzyliochinolinových derivátů pro intravenózní podání.

Mechanismus účinku

Klinické studie u lidí prokázaly, že podávání cisatrakuria není spojeno s na dávce závislým uvolňováním histaminu ani při dávkách do 8x ED₉₅ včetně.

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

ED₉₅ (dávka potřebná k vyvolání 95% suprese záškrbové reakce *musculus adductor pollicis* na stimulaci *nervus ulnaris*) cisatrakuria při opioidní anestezii (thiopental/fentanyl/midazolam) se odhaduje na 0,05 mg/kg tělesné hmotnosti.

ED₉₅ 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 hydrolýze nespecifickými plazmatickými esterázami za vzniku monokvarterního alkoholového metabolitu. Eliminace cisatrakuria je převážně nezávislá na orgánech, avšak jeho metabolity jsou vylučovány především játry a ledvinami. Tyto metabolity nezpůsobují blokádu nervosvalového přenosu.

Farmakokinetika u dospělých pacientů

Nekompartmentová farmakokinetika cisatrakuria je ve studovaném dávkovém rozmezí (0,1 až 0,2 mg/kg, tj. 2 až 4x ED₉₅) nezávislá na velikosti dávky.

Populační farmakokinetické modelování potvrzuje a rozšiřuje tato zjištění až na dávky 0,4 mg/kg (8x ED₉₅). 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 cisatrakuria klinicky významné rozdíly. Průběh zotavování se rovněž nemění.

Farmakokinetika u pacientů s poruchou funkce ledvin/jater

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

Farmakokinetika při infuzích

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

Farmakokinetika u pacientů na jednotce intenzivní péče (JIP)

Farmakokinetika cisatrakuria 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 cisatrakuria pacientům na JIP je nezávislý na délce podávání infuze.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Příznaky toxicity viz bod 4.9.

Subakutní toxicita

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

Mutagenita

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

V *in vivo* cytogenetické studii na potkanech se subkutánními dávkami až 4 mg/kg nebyly zřejmé žádné chromozomální abnormality. V *in vitro* testu mutagenity u buněk myšího lymfomu bylo cisatrakurium mutagenní v koncentracích 40 mikrogramů/ml a vyšších. Klinický význam jediné pozitivní mutagenní odpovědi léčivé látky používané zřídka a/nebo jen krátce je sporný.

Kancerogenita

Studie kancerogenity nebyly provedeny.

Reprodukční toxicita

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

Lokální snášenlivost

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina besilová (k úpravě pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

Vzhledem k tomu, že je 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: 18 měsíců

Doba použitelnosti po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita po naředění před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2-8 °C a 25°C (viz bod 6.6).

Z mikrobiologického hlediska, pokud otevření/ředění nevyloží riziko mikrobiální kontaminace, přípravek má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a převázejte v chladu (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

2,5 ml, 5 ml nebo 10 ml roztoku naplněného do bezbarvých skleněných ampulek třídy I s označením bodu zlomu.

Ampulky jsou označeny barevným kroužkem specifickým pro každý objem.

Pět ampulek je uloženo v PVC vložce. Vložka je uložena v krabičce

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití.

Léčivý přípravek má být použit okamžitě po otevření ampulky.

Před použitím je nutné léčivý přípravek vizuálně zkontrolovat. Léčivý přípravek nemá být použit, pokud jsou viditelné známky poškození (např. přítomnost částic).

Naředěný přípravek Cisatracurium Kalceks je fyzikálně a chemicky stabilní po dobu nejméně 24 hodin při teplotě 2-8 °C a 25 °C při kontaktu s polypropylenovými nebo polykarbonátovými injekčními stříkačkami, polyethylenovými nebo PVC hadičkami a polypropylenovými nebo PVC infuzními vaky naředěný na koncentraci 0,1 mg/ml s následujícími infuzními roztoky:

- injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%);
- injekční roztok glukózy 50 mg/ml (5%);
- injekční roztok chloridu sodného 1,8 mg/ml (0,18%) a glukózy 40 mg/ml (4%);
- injekční roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) a glukózy 25 mg/ml (2,5%).

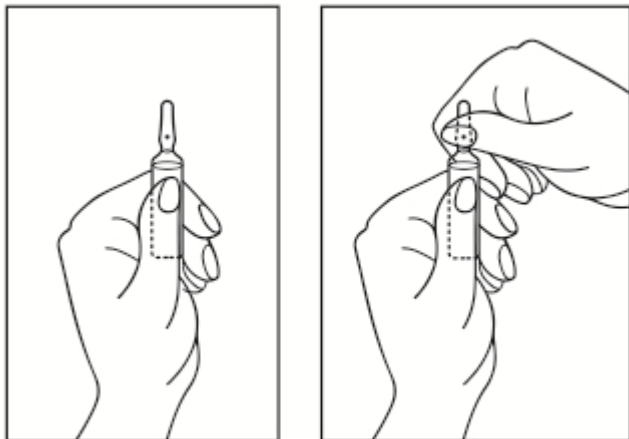
Mísením za podmínek simulujících podání do běžící nitrožilní infuze spojkou Y bylo prokázáno, že je cisatracurium kompatibilní s těmito perioperačně běžně používanými léčivy: alfentanil-hydrochlorid, droperidol, fentanyl-citrát, midazolam-hydrochlorid a sufentanil-citrát.

Podávají-li se spolu s cisatracuriem stejnou zavedenou jehlou nebo kanylou jiná léčiva, doporučuje se po aplikaci každého léčiva propláchnutí dostatečným objemem vhodného infuzního roztoku, např. injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Je-li za místo injekce vybrána malá žíla, má se po podání cisatracuria podobně jako při nitrožilním podávání jiných léčiv propláchnout vhodným infuzním roztokem, např. injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Návod k otevření ampulky

- 1) Otočte ampulku barevným označením směrem nahoru. Pokud zůstal nějaký roztok v horní části ampulky, jemným poklepáním prstem na ampulku jej setřeste dolů.
- 2) Pro otevření použijte obě ruce; zatímco budete držet spodní část ampulky v jedné ruce, druhou rukou odlomte horní část ampulky směrem od barevného označení (viz přiložený obrázek).



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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lotyšsko

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

63/164/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 7. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 2. 2022