

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Cisatracurium Noridem 2 mg/ml injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna 2,5 ml ampulka obsahuje 5 mg cisatrakúria.

Jedna 5 ml ampulka obsahuje 10 mg cisatrakúria.

Jedna 10 ml ampulka obsahuje 20 mg cisatrakúria.

Jeden ml roztoku obsahuje cisatrakúrium-bezylát zodpovedajúci 2 mg cisatrakúria.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok.

Bezfarebný až svetložltý alebo zelenožltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Cisatracurium Noridem je nedeplarizujúci neuromuskulárny blokátor so stredne dlho pôsobiacim účinkom na intravenózne podanie.

Cisatracurium Noridem je indikovaný dospelým a deťom vo veku 1 mesiaca a starším na použitie počas chirurgických a iných zákrokov. Cisatracurium Noridem je tiež indikovaný na použitie u dospelých, ktorí vyžadujú intenzívnu starostlivosť. Cisatracurium Noridem sa môže použiť ako pomocný liek pri celkovej anestézii alebo sedácii na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) na uvoľnenie kostrového svalstva a na uľahčenie tracheálnej intubácie a mechanickej ventilácie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Cisatracurium Noridem má byť podávaný iba anesteziológmi alebo inými klinickými lekármi, ktorí sú oboznámení s používaním a účinkom neuromuskulárnych blokátorov, alebo pod ich dohľadom. Musí byť k dispozícii vybavenie na tracheálnu intubáciu a udržiavanie pľúcnej ventilácie a adekvátnej arteriálnej oxygenácie.

Upozorňujeme, že Cisatracurium Noridem sa nesmie miešať v tej istej injekčnej striekačke ani podávať súčasne tou istou ihlou ako injekčná emulzia propofolu alebo s alkalickými roztokmi, ako je sodná soľ tiopentalu (pozri časť 6.2).

Cisatracurium Noridem neobsahuje žiadne antimikrobiálne konzervačné látky a je určený na použitie pre jedného pacienta.

Monitorovanie

Tak ako u iných blokátorov neuromuskulárneho prenosu je aj pri používaní lieku Cisatracurium Noridem odporúčané pravidelné monitorovanie neuromuskulárneho prenosu, aby sa individualizovali požiadavky na dávkovanie.

Použitie intravenózneho bolusovej injekcie

Dávkovanie u dospelých

Tracheálna intubácia. Odporúčaná dávka lieku Cisatracurium Noridem pri intubácii dospelých je 0,15 mg/kg telesnej hmotnosti. Po indukcii anestézie propofolom vytvára táto dávka dobré až vynikajúce podmienky pre tracheálnu intubáciu 120 sekúnd po podaní lieku Cisatracurium Noridem.

Vyššie dávky skráti čas do nástupu neuromuskulárnej blokády.

Tabuľka 1 sumarizuje priemerné farmakodynamické údaje, keď sa Cisatracurium Noridem podával v dávkach 0,1 až 0,4 mg/kg telesnej hmotnosti zdravým dospelým pacientom počas anestézie navodenej opioidmi (tiopental/fentanyl/midazolam) alebo propofolom.

Tabuľka 1: Priemerné farmakodynamické údaje po podaní rôznych dávok cisatracúria

Úvodná dávka lieku Cisatracurium Noridem mg/kg telesnej hmotnosti	Podaná anestézia	Čas do 90 % T ₁ * supresie (minúty)	Čas do maximálnej T ₁ * supresie (minúty)	Čas do 25 % spontánneho T ₁ * zotavenia (minúty)
0,1	opiooid	3,4	4,8	45
0,15	propofol	2,6	3,5	55
0,2	opiooid	2,4	2,9	65
0,4	opiooid	1,5	1,9	91

* T₁ Jednorazová svalová odpoveď (zášklb), ako aj prvá zložka odpovede typu *Train-of-four* na sval *adductor pollicis* po supramaximálnej elektrickej stimulácii laktového nervu.

Anestézia enfluránom alebo izofluránom môže predĺžiť klinický účinok trvania úvodnej dávky lieku Cisatracurium Noridem až o 15 %.

Udržiavanie relaxácie. Neuromuskulárnu blokádu je možné predĺžiť udržiavacími dávkami lieku Cisatracurium Noridem. Dávka 0,03 mg/kg telesnej hmotnosti poskytuje približne 20 minút dodatočnej klinicky účinnej neuromuskulárnej blokády počas anestézie navodenej opioidmi alebo propofolom.

Po sebe nasledujúce udržiavacie dávky nevedú k progresívnemu predĺženiu účinku.

Spontánne zotavenie. Hneď ako začne spontánne zotavenie z neuromuskulárnej blokády, rýchlosť zotavenia nebude nezávislá od podanej dávky lieku Cisatracurium Noridem. Počas anestézie navodenej opioidmi alebo propofolom je medián času zotavenia z 25 na 75 % približne 13 minút a z 5 na 95 % približne 30 minút.

Zrušenie neuromuskulárnej blokády. Neuromuskulárna blokáda po podaní lieku Cisatracurium Noridem je ľahko reverzibilná štandardnými dávkami anticholinesterázových látok. Po podaní reverzibilnej látky pri priemernom 10 % T₁ zotavení je priemerný čas do zotavenia z 25 % na 75 % približne 4 minúty a do úplného klinického zotavenia (pomer T₄:T₁ ≥ 0,7) približne 9 minút.

Dávkovanie u pediatrickej populácie

Tracheálna intubácia (pediatrickí pacienti vo veku od 1 mesiaca do 12 rokov): Tak ako u dospelých, odporúčaná dávka lieku Cisatracurium Noridem pri intubácii je 0,15 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná rýchlo počas 5 až 10 sekúnd. Táto dávka vytvára dobré až vynikajúce podmienky pre tracheálnu intubáciu 120 sekúnd po injekcii lieku Cisatracurium Noridem. Farmakodynamické údaje pre túto dávku sú uvedené v tabuľkách 2, 3 a 4.

Cisatracurium Noridem sa neskúmal pri intubácii pediatrických pacientov triedy ASA III-IV. Existujú obmedzené údaje o použití lieku Cisatracurium Noridem u pediatrických pacientov vo veku mladších ako 2 roky, ktorí podstupujú dlhodobú alebo rozsiahlu operáciu.

U pediatrických pacientov vo veku od 1 mesiaca do 12 rokov má Cisatracurium Noridem kratšie klinicky účinné trvanie a rýchlejší profil spontánneho zotavenia ako sa pozorovali u dospelých za podobných anestetických podmienok. Medzi vekovými rozpätiami 1 až 11 mesiacov a 1 až 12 rokov boli pozorované malé rozdiely vo farmakodynamickom profile, ktoré sú zhrnuté v tabuľkách 2 a 3.

Tabuľka 2: Pediatrickí pacienti vo veku 1 až 11 mesiacov

Dávka lieku Cisatracurium Noridem mg/kg telesnej hmotnosti	Podaná anestézia	Čas do 90 % supresie (minúty)	Čas do maximálnej supresie (minúty)	Čas do 25 % spontánneho T ₁ zotavenia (minúty)
0,15	halotan	1,4	2,0	52
0,15	opiooid	1,4	1,9	47

Tabuľka 3: Pediatrickí pacienti vo veku 1 až 12 rokov

Dávka lieku Cisatracurium Noridem mg/kg telesnej hmotnosti	Podaná anestézia	Čas do 90 % supresie (minúty)	Čas do maximálnej supresie (minúty)	Čas do 25 % spontánneho T ₁ zotavenia (minúty)
0,15	halotan	2,3	3,0	43
0,15	opiooid	2,6	3,6	38

Ak Cisatracurium Noridem nie je potrebný pri intubácii: Môže sa použiť dávka nižšia ako 0,15 mg/kg. Farmakodynamické údaje pre dávky 0,08 a 0,1 mg/kg u pediatrických pacientov vo veku od 2 do 12 rokov sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Pediatrickí pacienti vo veku 2 až 12 rokov

Dávka lieku Cisatracurium Noridem mg/kg telesnej hmotnosti	Podaná anestézia	Čas do 90 % supresie (minúty)	Čas do maximálnej supresie (minúty)	Čas do 25 % spontánneho T ₁ zotavenia (minúty)
0,08	halotan	1,7	2,5	31
0,1	opiooid	1,7	2,8	28

Podávanie lieku Cisatracurium Noridem následne po suxametóniu sa u pediatrických pacientov neskúmalo (pozri časť 4.5).

Očakáva sa, že halotan predĺži klinicky účinné trvanie dávky lieku Cisatracurium Noridem až o 20 %. Nie sú k dispozícii žiadne informácie o použití lieku Cisatracurium Noridem u detí počas anestézie inými halogénovanými fluórovanými anestetikami, ale možno očakávať, že tieto látky tiež predĺžia klinicky účinné trvanie dávky lieku Cisatracurium Noridem.

Udržiavanie relaxácie (pediatrickí pacienti vo veku 2 – 12 rokov). Neuromuskulárnu blokádu je možné predĺžiť udržiavacími dávkami lieku Cisatracurium Noridem. U pediatrických pacientov vo veku 2 až 12 rokov poskytuje dávka 0,02 mg/kg telesnej hmotnosti približne 9 minút dodatočnej klinicky účinnej neuromuskulárnej blokády počas anestézie halotanom. Následné udržiavacie dávky nevedú k progresívnemu predĺženiu účinku.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na to, aby sa dalo stanoviť špecifické odporúčanie pre udržiavacie dávkovanie u pediatrických pacientov mladších ako 2 roky. Veľmi obmedzené údaje z klinických štúdií u pediatrických pacientov mladších ako 2 roky však naznačujú, že udržiavacia dávka

0,03 mg/kg môže predĺžiť klinicky účinnú neuromuskulárnu blokádu až na 25 minút počas opioidnej anestézie.

Spontánne zotavenie. Hneď ako začne zotavenie z neuromuskulárnej blokády, rýchlosť zotavenia nebude závislá od podanej dávky lieku Cisatracurium Noridem. Počas anestézie opioidom alebo halotanom je medián času zotavenia z 25 na 75 % približne 11 minút a z 5 na 95 % približne 28 minút.

Zrušenie neuromuskulárnej blokády. Neuromuskulárna blokáda po podaní lieku Cisatracurium Noridem je ľahko reverzibilná štandardnými dávkami anticholinesterázových látok. Po podaní reverznej látky pri priemernom 13 % T₁ zotavení je priemerný čas do zotavenia z 25 na 75 % približne 2 minúty a do úplného klinického zotavenia (pomer T₄:T₁ ≥ 0,7) približne 5 minút.

Podanie intravenóznou infúziou

Dávkovanie u dospelých a detí vo veku od 2 do 12 rokov

Udržiavanie neuromuskulárnej blokády sa môže dosiahnuť infúziou lieku Cisatracurium Noridem. Na obnovenie 89 až 99 % T₁ supresie po preukázaní spontánneho zotavenia sa odporúča počiatočná rýchlosť infúzie 3 mikrogramy/kg telesnej hmotnosti/min (0,18 mg/kg/h). Po počiatočnom období stabilizácie neuromuskulárnej blokády by mala byť u väčšiny pacientov na udržanie blokády v tomto rozsahu postačujúca rýchlosť podávania infúzie 1 až 2 mikrogramy/kg telesnej hmotnosti/min (0,06 až 0,12 mg/kg/h).

Pri podávaní lieku Cisatracurium Noridem počas anestézie izofluránom alebo enfluránom môže byť potrebné zníženie rýchlosti infúzie až o 40 % (pozri časť 4.5).

Rýchlosť infúzie bude závisieť od koncentrácie cisatrákúria v infúznom roztoku, požadovaného stupňa neuromuskulárnej blokády a hmotnosti pacienta. Tabuľka 5 uvádza pokyny na podávanie neriedeného lieku Cisatracurium Noridem.

Tabuľka 5: Rýchlosť podávania infúzie lieku Cisatracurium Noridem 2 mg/ml

Telesná hmotnosť pacienta (kg)	Dávka (mikrogramy/kg/min)				Rýchlosť infúzie
	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

Kontinuálna infúzia lieku Cisatracurium Noridem s rovnomernou rýchlosťou nie je spojená s progresívnym zvyšovaním alebo znižovaním účinku neuromuskulárneho blokátora.

Po ukončení infúzie lieku Cisatracurium Noridem dochádza k spontánnemu zotaveniu z neuromuskulárnej blokády rýchlosťou porovnateľnou s rýchlosťou po podaní jednorazového bolusu.

Dávkovanie u novorodencov (vo veku mladších ako 1 mesiac)

Používanie lieku Cisatracurium Noridem sa u novorodencov neodporúča, pretože sa v tejto vekovej skupine pacientov neskúmalo.

Dávkovanie u starších pacientov

U starších pacientov nie sú potrebné žiadne úpravy dávkovania. U týchto pacientov má Cisatracurium Noridem podobný farmakodynamický profil ako u mladých dospelých pacientov, ale rovnako ako u iných neuromuskulárnych blokátorov môže mať mierne pomalší nástup účinku.

Dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s renálnym zlyhaním nie sú potrebné žiadne úpravy dávkovania.

U týchto pacientov má Cisatracurium Noridem podobný farmakodynamický profil ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek, ale môže mať mierne pomalší nástup účinku.

Dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie pečene

U pacientov s ochorením pečene v terminálnom štádiu nie sú potrebné žiadne úpravy dávkovania.

U týchto pacientov má Cisatracurium Noridem podobný farmakodynamický profil ako u pacientov s normálnou funkciou pečene, ale môže mať mierne rýchlejší nástup účinku.

Dávkovanie u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením

Pri podávaní rýchlou bolusovou injekciou (počas 5 až 10 sekúnd) dospelým pacientom so závažným kardiovaskulárnym ochorením (trieda I-III podľa Newyorskej kardiologickej asociácie (NYHA)), ktorí podstupujú operáciu koronárneho bypassu (*coronary artery bypass graft*, CABG), sa Cisatracurium Noridem nespájalo s klinicky významnými kardiovaskulárnymi účinkami pri žiadnej zo skúmaných dávok (do 0,4 mg/kg ($8 \times ED_{95}$) vrátane). V tejto skupine pacientov sú však k dispozícii obmedzené údaje pri dávkach nad 0,3 mg/kg.

Cisatracurium Noridem sa neskúmalo u detí podstupujúcich operáciu srdca.

Dávkovanie u pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS)

Cisatracurium Noridem sa môže podávať dospelým pacientom na JIS formou bolusovej dávky a/alebo infúzie.

Pre dospelých pacientov na JIS sa odporúča počiatočná rýchlosť infúzie lieku Cisatracurium Noridem 3 mikrogramy/kg telesnej hmotnosti/min (0,18 mg/kg/h). Medzi jednotlivými pacientmi sa môžu vyskytnúť veľké rozdiely v potrebách dávkovania a tieto sa môžu časom zvyšovať alebo znižovať. V klinických štúdiách bola priemerná rýchlosť infúzie 3 mikrogramy/kg/min [rozsah 0,5 až 10,2 mikrogramov/kg telesnej hmotnosti/min (0,03 až 0,6 mg/kg/h)]. Medián času do úplného spontánneho zotavenia po dlhodobej (až 6 dní) infúzii lieku Cisatracurium Noridem u pacientov na JIS bol približne 50 minút.

Profil zotavenia po infúziách lieku Cisatracurium Noridem pacientom na JIS je nezávislý od trvania infúzie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Cisatracurium Noridem je kontraindikovaný u pacientov so známou precitlivenosťou na cisatracúrium, atakúrium alebo kyselinu benzénsulfónovú.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Informácie týkajúce sa konkrétneho lieku

Cisatracúrium paralyzuje dýchacie svaly, ako aj iné kostrové svaly, ale nemá známy vplyv na vedomie alebo prah bolesti. Cisatracurium Noridem má byť podávaný iba anesteziológmi alebo inými klinickými lekármi, ktorí sú oboznámení s používaním a účinkom neuromuskulárnych blokátorov, alebo pod ich dohľadom. Musí byť k dispozícii vybavenie na tracheálnu intubáciu a udržiavanie pľúcnej ventilácie a adekvátnej arteriálnej oxygenácie.

Pri podávaní lieku Cisatracurium Noridem pacientom, u ktorých sa preukázala precitlivenosť na iné neuromuskulárne blokátory, je potrebná opatrnosť, pretože bola hlásená vysoká miera skríženej citlivosti (viac ako 50 %) medzi neuromuskulárnymi blokátormi (pozri časť 4.3).

Cisatrakúrium nemá významné vagolytické vlastnosti ani vlastnosti blokujúce gangliá. V dôsledku toho nemá Cisatracurium Noridem klinicky významný vplyv na srdcovú frekvenciu a nebude pôsobiť proti bradykardii vyvolanej mnohými anestetikami alebo vagovou stimuláciou počas operácie.

Pacienti s myasténiou gravis a inými formami neuromuskulárneho ochorenia preukázali výrazne zvýšenú citlivosť na nedepolarizujúce blokátory. U týchto pacientov sa odporúča úvodná dávka lieku Cisatracurium Noridem najviac 0,02 mg/kg.

Závažné abnormality acidobázickej rovnováhy a/alebo sérových elektrolytov môžu zvýšiť alebo znížiť citlivosť pacientov na neuromuskulárne blokátory.

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o použití lieku Cisatracurium Noridem u novorodencov mladších ako jeden mesiac, pretože sa u tejto skupiny pacientov neskúmalo.

Cisatrakúrium sa neskúmalo u pacientov s anamnézou malígnej hypertermie. Štúdie na ošipovaných náchylných na malígny hypertermiu ukázali, že cisatrakúrium tento syndróm nevyvoláva.

Neexistujú žiadne štúdie s cisatrakúriom u pacientov podstupujúcich operáciu s indukovanou hypotermiou (25 až 28 °C). Tak ako pri iných neuromuskulárnych blokátoroch, možno očakávať, že rýchlosť infúzie potrebná na udržanie adekvátnej chirurgickej relaxácie za týchto podmienok bude výrazne nižšia.

Cisatrakúrium sa neskúmalo u pacientov s popáleninami; avšak, rovnako ako pri iných nedepolarizujúcich neuromuskulárnych blokátoroch, ak sa týmto pacientom podáva injekcia lieku Cisatracurium Noridem, musí sa zväžiť možnosť zvýšených požiadaviek na dávkovanie a skráteného trvania účinku.

Cisatracurium Noridem je hypotonický a nesmie sa podávať do infúznej linky pre transfúziu krvi.

Pacienti na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS):

Podávanie vysokých dávok laudanozínu, metabolitu cisatrakúria a atrakúria, laboratórnym zvieratám sa spájalo s prechodnou hypotenziou a u niektorých druhov s cerebrálnymi excitačnými účinkami. U najcitlivejších druhov zvierat sa tieto účinky vyskytli pri plazmatických koncentráciách laudanozínu podobných tým, ktoré sa pozorovali u niektorých pacientov na JIS po dlhodobej infúzii atrakúria.

V súlade so zníženými požiadavkami na rýchlosť infúzie cisatrakúria sú plazmatické koncentrácie laudanozínu približne tretinové oproti koncentráciám po infúzii atrakúria.

U pacientov na JIS, ktorí dostávali atrakúrium a iné látky, sa zriedkavo hlásili záchvaty. Títo pacienti mali zvyčajne jeden alebo viacero zdravotných ťažkostí predisponujúcich k záchvatom (napr. poranenie lebky, hypoxickú encefalopatiu, edém mozgu, vírusovú encefalitídu, urémiu). Kauzálna súvislosť s laudanozínom nebola preukázaná.

4.5 Liekové a iné interakcie

Ukázalo sa, že mnoho liekov ovplyvňuje rozsah a/alebo trvanie účinku nedepolarizujúcich neuromuskulárnych blokátorov, vrátane nasledujúcich:

Zvýšený účinok:

Anestetikami, ako sú enflurán, izoflurán, halotan (pozri časť 4.2) a ketamín, inými nedepolarizujúcimi neuromuskulárnymi blokátormi alebo inými liekmi, ako sú antibiotiká (vrátane aminoglykozidov, polymyxínov, spektinomycínu, tetracyklínov, linkomycínu a klindamycínu), antiarytmiká (vrátane propranololu, blokátorov kalciových kanálov, lidokaínu, prokaínamidu a chinidínu), diuretiká (vrátane furosemidu a prípadne tiaزيدov, manitolu a acetazolamidu), soli horčička a lítia a lieky blokujúce gangliá (trimetafán, hexametónium).

Niektoré lieky môžu zriedkavo zhoršiť či demaskovať latentnú myasténiu gravis alebo indukovať myastenický syndróm; môže dôjsť k zvýšenej citlivosti na nedepolarizujúce neuromuskulárne blokátory. Medzi takéto lieky patria rozličné antibiotiká, betablokátory (propranolol, oxprenolol), antiarytmiká (prokainamid, chinidín), antireumatiká (chlórochín, penicilamín), trimetafán, chlórpromazín, steroidy, fenytoín a lítium.

Podávanie suxametónia na predĺženie účinkov neuromuskulárnej blokády navodenej nedepolarizujúcimi blokátormi môže viesť k predĺženej a komplexnej blokáde, ktorú možno ťažko zvrátiť anticholinesterázami.

Znížený účinok:

Znížený účinok sa pozoruje po predchádzajúcom chronickom podávaní fenytoínu alebo karbamazepínu.

Liečba anticholinesterázami, používanými zvyčajne na liečbu Alzheimerovej choroby, napr. donepezil, môže skrátiť trvanie alebo znížiť rozsah neuromuskulárnej blokády s cisatrakúriom.

Žiadny účinok:

Predchádzajúce podanie suxametónia nemá žiadny vplyv na trvanie neuromuskulárnej blokády po bolusových dávkach lieku Cisatracurium Noridem ani na požiadavky na rýchlosť infúzie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití cisatrakúria u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné, pokiaľ ide o účinky na tehotenstvo, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod a postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Cisatracurium Noridem sa nemá používať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa cisatrakúrium alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Vzhľadom na krátky polčas rozpadu sa však neočakáva vplyv na dojčené dieťa, ak matka opäť začne dojčiť po odznení účinkov lieku. Ako preventívne opatrenie sa má dojčenie počas liečby prerušiť a odporúča sa zdržať sa ďalšieho dojčenia počas piatich polčasov eliminácie cisatrakúria, t. j. približne 3 hodiny po poslednej dávke alebo po ukončení infúzie cisatrakúria.

Fertilita

Štúdie na fertilitu neboli uskutočnené.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Toto upozornenie sa netýka použitia cisatrakúria. Cisatracurium Noridem sa vždy používa v kombinácii s celkovou anestéziou, a preto sa uplatňujú zvyčajné opatrenia súvisiace so schopnosťou vykonávať tieto činnosti po celkovej anestézii.

4.8 Nežiaduce účinky

Na určenie frekvencie veľmi častých až menej častých nežiaducich reakcií boli použité údaje zo združených interných klinických skúšaní.

Na klasifikáciu frekvencie sa použila nasledujúca konvencia: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Údaje z klinických skúšaní

Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
	časté	bradykardia
Poruchy ciev		
	časté	hypotenzia
	menej časté	začervenanie kože
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
	menej časté	bronchospazmus
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
	menej časté	vyrážka
<u>Údaje získané po uvedení lieku na trh</u>		
Poruchy imunitného systému		
	veľmi zriedkavé	anafylaktická reakcia, anafylaktický šok
Anafylaktické reakcie rôzneho stupňa závažnosti, vrátane anafylaktického šoku, boli pozorované po podaní neuromuskulárnych blokátorov. Veľmi zriedkavo boli hlásené závažné anafylaktické reakcie u pacientov, ktorým sa cisatrakúrium podával v kombinácii s jedným alebo viacerými anestetikami.		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
	veľmi zriedkavé	myopatia, svalová slabosť
U závažne chorých pacientov na JIS boli po dlhodobom používaní myorelaxancií hlásené svalová slabosť a/alebo myopatia. Väčšina pacientov súbežne užívala kortikosteroidy. Tieto udalosti boli v súvislosti s cisatrakúriom hlásené zriedkavo a kauzálna súvislosť nebola preukázaná.		

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 PredávkovaniePríznaky a prejavy

Predpokladá sa, že hlavnými prejavmi predávkovania liekom Cisatrakurium Noridem bude dlhotrvajúca svalová paralýza a jej následky.

Liečba

Je nevyhnutné udržiavať pľúcnu ventiláciu a arteriálnu oxygenáciu, kým sa neobnoví adekvátne spontánne dýchanie. Bude potrebná úplná sedácia, pretože Cisatrakurium Noridem neovplyvňuje vedomie. Zotavenie je možné urýchliť podaním anticholinesterázových liekov, akonáhle sa objavia známky spontánneho zotavenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Cisatrakúrium je neuromuskulárny blokátor, ATC kód: M03AC11.

Mechanizmus účinku

Cisatrakúrium je stredne dlhodobopôsobiaci, nedepolarizujúci relaxans kostrového svalstva na báze benzylizochinolínia.

Farmakodynamické účinky

Klinické štúdie na ľuďoch preukázali, že cisatrakúrium nie je spojené s dávkovo závislým uvoľňovaním histamínu, a to ani pri dávkach až do $8 \times ED_{95}$ vrátane.

Cisatrakúrium sa viaže na cholinergné receptory na motorickej koncovej platničke, čím antagonizuje účinok acetylcholínu, čo vedie ku kompetitívnej blokáde neuromuskulárneho prenosu. Tento účinok sa dá ľahko zvrátiť anticholinesterázovými liekmi, ako je neostigmín alebo edropónium.

ED₉₅ (dávka potrebná na dosiahnutie 95 % zníženia kontrakčnej reakcie svalu *m. adductor pollicis* na stimuláciu lakt'ového nervu – *n. ulnaris*) cisatrakúria sa odhaduje na 0,05 mg/kg telesnej hmotnosti počas anestézie opioidom (tiopental/fentanyl/midazolam).

ED₉₅ cisatrakúria u detí počas anestézie halotanom je 0,04 mg/kg.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Biotransformácia/Eliminácia

Cisatrakúrium sa v tele pri fyziologickom pH a teplote rozkladá Hofmannovou elimináciou (chemický proces) za vzniku laudanozínu a monokvartérneho akrylátového metabolitu. Monokvartérny akrylát podlieha hydrolýze nešpecifickými plazmatickými esterázami za vzniku monokvartérneho alkoholového metabolitu. Eliminácia cisatrakúria je do značnej miery nezávislá od orgánov, avšak pečeň a obličky sú primárnymi cestami pre vylučovanie jeho metabolitov.

Tieto metabolity nespôsobujú blokádu neuromuskulárneho prenosu.

Farmakokinetika u dospelých pacientov

Nekompartmentová farmakokinetika cisatrakúria je v skúmanom rozsahu (0,1 až 0,2 mg/kg, t. j. 2 až 4 × ED₉₅) nezávislá od dávky.

Populačné farmakokinetické modelovanie potvrdzuje a rozširuje tieto zistenia až do 0,4 mg/kg (8 × ED₉₅). Farmakokinetické parametre po dávkach 0,1 a 0,2 mg/kg cisatrakúria podaných zdravým dospelým pacientom podstupujúcim chirurgický zákrok sú zhrnuté v tabuľke nižšie:

Ukazovateľ	Rozsah priemerných hodnôt
klírens	4,7 až 5,7 ml/min/kg
distribučný objem v rovnovážnom stave	121 až 161 ml/kg
eliminačný polčas rozpadu	22 až 29 min

Farmakokinetika u starších pacientov

Neexistujú žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike cisatrakúria u starších a mladých dospelých pacientov. Profil zotavenia sa taktiež nemení.

Farmakokinetika u pacientov s poruchou funkcie obličiek/pečene

Neexistujú žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike cisatrakúria u pacientov s terminálnym zlyhaním obličiek alebo terminálnym ochorením pečene a u zdravých dospelých pacientov. Ich profily zotavenia sa taktiež nemenia.

Farmakokinetika počas infúzií

Farmakokinetika cisatrakúria po infúziách je podobná ako po jednorazovej bolusovej injekcii. Profil zotavenia po infúzii cisatrakúria je nezávislý od trvania infúzie a je podobný ako po jednorazovej bolusovej injekcii.

Farmakokinetika u pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS)

Farmakokinetika cisatrakúria u pacientov na JIS, ktorí dostávajú dlhodobé infúzie, je podobná ako u zdravých dospelých po chirurgickom zákroku, ktorí dostávajú infúzie alebo jednorazové bolusové injekcie. Profil zotavenia po infúziách cisatrakúria u pacientov na JIS je nezávislý od trvania infúzie.

Koncentrácie metabolitov sú vyššie u pacientov na JIS s abnormálnou funkciou obličiek a/alebo pečene (pozri časť 4.4). Tieto metabolity neprispievajú k neuromuskulárnej blokáde.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Zmysluplné akútne štúdie s cisatrakúriom nebolo možné vykonať. Príznaky toxicity nájdete v časti 4.9.

Subakútna toxicita

Štúdie s opakovaným podávaním počas troch týždňov u psov a opíc nepreukázali žiadne špecifické toxické prejavy pre danú látku.

Mutagenita

Cisatrakúrium nebolo mutagénne v *in vitro* teste mikrobiálnej mutagenity pri koncentráciách do 5 000 mikrogramov/misku.

V *in vivo* cytogenetickej štúdii na potkanoch sa pri s.c. dávkach do 4 mg/kg nepozorovali žiadne významné chromozómové abnormality.

Cisatrakúrium bolo mutagénne v *in vitro* teste mutagenity na bunkách myšieho lymfómu pri koncentráciách 40 mikrogramov/ml a vyšších.

Jednorazová pozitívna mutagénna odpoveď na liek používaný zriedkavo a/alebo krátko má otázný klinický význam.

Karcinogenita

Štúdie karcinogenity neboli vykonané.

Reprodukčná toxikológia

Štúdie fertility neboli vykonané. Reprodukčné štúdie na potkanoch neodhalili žiadne nežiaduce účinky cisatrakúria na vývoj plodu.

Lokálna tolerancia

Výsledok intraarteriálnej štúdie na králikoch ukázal, že injekcia cisatrakúria je dobre tolerovaná a neboli pozorované žiadne zmeny súvisiace s liekom.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

32 % m/V roztok kyseliny benzénsulfónovej (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Keďže je Cisatracurium Noridem stabilný iba v kyslých roztokoch, nesmie sa miešať v tej istej injekčnej striekačke ani podávať tou istou ihlou súčasne s alkalickými roztokmi, napr. so sodnou soľou tiopentalu. Nie je kompatibilný s injekčnou emulziou ketorolak-trometamolu alebo propofolu.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti pred zriedením: 2 roky.

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná po dobu najmenej 24 hodín pri teplote 5 °C a 25 °C (pozri časť 6.6).

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a vo všeobecnosti nemá byť čas dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia neprebehla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml v čírej ampulke z neutrálneho skla typu I: 5 kusov v škatuli

10 ml v čírej ampulke z neutrálneho skla typu I: 1 kus v škatuli

5 ml v čírej ampulke z neutrálneho skla typu I: 5 kusov v škatuli

5 ml v čírej ampulke z neutrálneho skla typu I: 1 kus v škatuli

2,5 ml v čírej ampulke z neutrálneho skla typu I: 5 kusov v škatuli

2,5 ml v čírej ampulke z neutrálneho skla typu I: 1 kus v škatuli

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek je určený len na jednorazové použitie. Používajte iba číre a takmer bezfarebné až mierne žlté/zelenožlté roztoky. Liek sa má pred použitím vizuálne skontrolovať, a ak sa zmenil jeho vzhľad alebo ak je obal poškodený, musí sa zlikvidovať.

Zriedený Cisatracurium Noridem je fyzikálne a chemicky stabilný najmenej 24 hodín pri teplote 5 °C a 25 °C pri koncentráciách medzi 0,1 a 1 mg/ml v nasledujúcich infúzných roztokoch alebo polypropylénových nádobách.

Intravenózný infúzný roztok chloridu sodného (0,9 % m/V).

Intravenózný infúzný roztok glukózy (5 % m/V).

Intravenózný infúzný roztok chloridu sodného (0,18 % m/V) a glukózy (4 % m/V).

Intravenózný infúzný roztok chloridu sodného (0,45 % m/V) a glukózy (2,5 % m/V).

Keďže však liek neobsahuje žiadne antimikrobiálne konzervačné látky, riedenie sa má vykonať bezprostredne pred použitím alebo, ak sa tak nestane, má sa uchovávať podľa pokynov v časti 6.3.

Preukázalo sa, že liek Cisatracurium Noridem je kompatibilný s nasledujúcimi bežne používanými perioperačnými liekmi, ak sa zmiešajú v podmienkach simulujúcich podávanie do tečúcej

intravenózne infúzie cez injekčný port v tvare Y: fentanýlium-dihydrogen-citrát a midazolámium-chlorid. Ak sa cez rovnakú zavedenú ihlu alebo kanylu podávajú aj iné lieky ako Cisatracurium Noridem, odporúča sa, aby sa každý liek prepláchol dostatočným objemom vhodného intravenózneho roztoku, napr. intravenóznou infúziou chloridu sodného (0,9 % m/V).

Tak ako pri iných intravenózne podávaných liekoch, ak sa ako miesto vpichu zvolí malá žila, Cisatracurium Noridem sa má prepláchnuť cez žilu vhodným intravenóznym roztokom, napr. intravenóznym infúznym roztokom chloridu sodného (0,9 % m/V).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

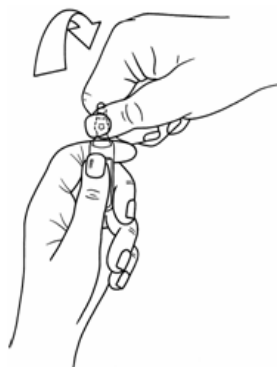
Návod na otvorenie ampulky

Ampulky sú vybavené otváracím systémom OPC (*One Point Cut*) a musia sa otvoriť podľa nasledujúcich pokynov:

- Držte rukou spodnú časť ampulky, ako je to znázornené na obrázku 1.
- Položte druhú ruku na vrch ampulky, palec umiestnite nad farebný bod a stlačte, ako je to znázornené na obrázku 2.



Obrázok 1



Obrázok 2

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

63/0368/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2026