

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cisatracurio Hikma 2 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 2,68 mg de cisatracurio besilato correspondiente a 2 mg cisatracurio besilato (base).

Una ampolla de 2,5 ml contiene 5 mg de cisatracurio.

Una ampolla de 5 ml contiene 10 mg de cisatracurio.

Una ampolla de 10 ml contiene 20 mg de cisatracurio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución incolora a amarillo pálido o amarillo verdoso. Prácticamente libre partículas visibles.

El pH de la solución es de 3,0 - 3,8.

4. DATOS CLÍNICOS

Cisatracurio es un agente bloqueante neuromuscular no despolarizante de duración intermedia para administración intravenosa.

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cisatracurio está indicado para utilizar durante procedimientos quirúrgicos y otros procedimientos en adultos y niños a partir de 1 mes de edad. Cisatracurio también está indicado en cuidados intensivos en adultos. Cisatracurio se puede utilizar como adyuvante en la anestesia general, o sedación en la unidad de cuidados intensivos (UCI) para relajar los músculos esqueléticos y para facilitar la intubación traqueal y la ventilación mecánica.

4.2. Posología y forma de administración

Cisatracurio sólo debe ser administrado por anestesistas u otros médicos que estén familiarizados con el uso y la acción de los bloqueantes neuromusculares, o bajo la supervisión de estos. Se debe disponer de instalaciones que permitan la intubación traqueal, el mantenimiento de la ventilación pulmonar y suficiente oxigenación arterial.

Tener en cuenta que cisatracurio no se debe mezclar en la misma jeringa o administrar de forma simultánea utilizando la misma aguja que una emulsión inyectable de propofol o con soluciones alcalinas, como la tiopentona sódica (ver sección 6.2).

Cisatracurio no contiene conservantes antimicrobianos y está destinado a un único uso por paciente.

Recomendación de monitorización

Al igual que con otros bloqueantes neuromusculares se recomienda controlar la función neuromuscular durante el uso de cisatracurio con el fin de individualizar las necesidades de dosificación.

Uso mediante inyección intravenosa en bolus

Posología en adultos

Intubación traqueal

La dosis de cisatracurio recomendada para intubación en adultos es 0,15 mg/kg (peso corporal). Esta dosis proporcionó unas condiciones de buenas a excelentes para la intubación traqueal a los 120 segundos de la administración de cisatracurio, tras la inducción de la anestesia con propofol.

Dosis más elevadas acortarán el tiempo de aparición del bloqueo neuromuscular.

La siguiente tabla resume los datos farmacodinámicos medios al administrar cisatracurio a la dosis de 0,1 a 0,4 mg/kg (peso corporal) a pacientes adultos sanos durante la anestesia con opioides (tiopentona/fentanilo/midazolam) o con propofol.

Cisatracurio Dosis mg/kg (peso corporal)	Tipo de anestésico	Tiempo hasta el 90% de la supresión T ₁ * (min)	Tiempo hasta la supresión T ₁ * máxima (min)	Tiempo hasta el 25% de la recuperación espontánea de T ₁ * (min)
0,1	Opioide	3,4	4,8	45
0,15	Propofol	2,6	3,5	55
0,2	Opioide	2,4	2,9	65
0,4	Opioide	1,5	1,9	91

*T₁ respuesta de contracción muscular única, así como el primer componente de la respuesta Tren-de-cuatro del músculo abductor del pulgar tras la estimulación eléctrica supramáxima del nervio cubital.

La anestesia con enflurano o isoflurano puede aumentar la duración clínicamente eficaz de una dosis inicial de cisatracurio hasta en el 15%.

Mantenimiento. Se puede prolongar el bloqueo neuromuscular con dosis de mantenimiento de cisatracurio. Una dosis de 0,03 mg/kg (peso corporal) proporciona aproximadamente 20 minutos de bloqueo neuromuscular adicional clínicamente eficaz durante la anestesia con opiáceos o propofol.

Las dosis consecutivas de mantenimiento no dan lugar a una prolongación progresiva del efecto.

Recuperación espontánea. Una vez comienza la recuperación espontánea del bloqueo neuromuscular, la velocidad en la que sucede es independiente de la dosis administrada de cisatracurio. Durante la anestesia con opioides o con propofol, la mediana de los tiempos para una recuperación del 25 al 75% y del 5 al 95% son, aproximadamente, 13 y 30 minutos, respectivamente.

Reversión. El bloqueo neuromuscular después de la administración del cisatracurio es fácilmente reversible con las dosis habituales de anticolinesterásicos. Los tiempos medios para una recuperación del 25 al 75% y para la recuperación clínica completa (cociente T₄:T₁ ≥ 0,7) son, aproximadamente, 4 y 9 minutos, respectivamente, tras la administración del fármaco reversor a un promedio del 10% de la recuperación T₁.

Posología en pacientes pediátricos

Intubación traqueal (pacientes pediátricos de 1 mes a 12 años): Al igual que en adultos, la dosis de cisatracurio recomendada para intubación es de 0,15 mg/kg (peso corporal) administrada rápidamente durante 5 a 10 segundos. Esta dosis proporciona unas condiciones buenas o excelentes para la intubación traqueal a los 120 segundos de la administración de cisatracurio. En las siguientes tablas se presentan los datos farmacodinámicos correspondientes a esta dosis.

Cisatracurio no se ha estudiado para la intubación de pacientes pediátricos de los grupos III-IV de la clasificación de la A.S.A. Se dispone de pocos datos sobre el uso de cisatracurio en niños menores de 2 años sometidos a cirugía prolongada o mayor.

En pacientes pediátricos de 1 mes a 12 años, cisatracurio presenta una duración clínicamente eficaz más corta y un perfil de recuperación espontánea más rápido que en adultos sometidos a condiciones anestésicas similares. En las siguientes tablas se resumen las pequeñas diferencias observadas en las características farmacodinámicas entre los intervalos de edades de 1 a 11 meses y de 1 a 12 años.

Pacientes pediátricos de 1 a 11 meses

Cisatracurio Dosis mg/kg (peso corporal)	Tipo de anestésico	Tiempo hasta el 90% de la supresión (min)	Tiempo hasta la supresión máxima (min)	Tiempo hasta el 25% de la recuperación espontánea de T ₁ (min)
0,15	Halotano	1,4	2,0	52
0,15	Opioide	1,4	1,9	47

Pacientes pediátricos de 1 a 12 años

Cisatracurio Dosis mg/kg (peso corporal)	Tipo de anestésico	Tiempo hasta el 90% de la supresión (min)	Tiempo hasta la supresión máxima (min)	Tiempo hasta el 25% de la recuperación espontánea de T ₁ (min)
0,15	Halotano	2,3	3,0	43
0,15	Opioide	2,6	3,6	38

Cuando el cisatracurio no es necesario para la intubación: se puede usar una dosis menor de 0,15 mg/kg. En la tabla inferior se presentan los datos farmacodinámicos correspondientes a las dosis de 0,08 y 0,1 mg/kg en pacientes pediátricos de 2 a 12 años.

Cisatracurio Dosis mg/kg (peso corporal)	Tipo de anestésico	Tiempo hasta el 90% de la supresión (min)	Tiempo hasta la supresión máxima (min)	Tiempo hasta el 25% de la recuperación espontánea de T ₁ (min)
0,08	Halotano	1,7	2,5	31
0,1	Opioide	1,7	2,8	28

No se ha estudiado la administración de cisatracurio después de la de suxametonio en pacientes pediátricos (ver sección 4.5).

Cabe esperar que la anestesia con halotano prolongue la duración clínicamente eficaz de una dosis de cisatracurio hasta el 20%. No se dispone de información sobre el uso de cisatracurio en niños durante la anestesia con otros anestésicos fluorocarbonados halogenados, pero es de esperar que también prolonguen la duración clínicamente eficaz de una dosis de cisatracurio.

Mantenimiento (pacientes pediátricos de 2 a 12 años). Se puede prolongar el bloqueo neuromuscular con dosis de mantenimiento de cisatracurio. Una dosis de 0,02 mg/kg (peso corporal) proporciona aproximadamente 9 minutos de bloqueo neuromuscular adicional clínicamente eficaz durante la anestesia con halotano, en pacientes pediátricos de 2 a 12 años.

Las dosis consecutivas de mantenimiento no dan lugar a una prolongación progresiva del efecto.

No existen datos suficientes que permitan realizar una recomendación específica sobre dosis de mantenimiento en pacientes pediátricos menores de 2 años. Sin embargo, datos muy limitados procedentes de ensayos clínicos en pacientes pediátricos menores de 2 años sugieren que una dosis de mantenimiento de 0,03 mg/kg puede prolongar el bloqueo neuromuscular de forma clínicamente eficaz durante un periodo de hasta 25 minutos durante la anestesia con opioides.

Recuperación espontánea. Una vez que se inicia la recuperación del bloqueo neuromuscular, la velocidad es independiente de la dosis de cisatracurio administrada. Durante la anestesia con opioides o con halotano, la mediana de los tiempos para una recuperación del 25 al 75% y del 5 al 95% es, aproximadamente, 11 y 28 minutos, respectivamente.

Reversión. El bloqueo neuromuscular después de la administración de cisatracurio es fácilmente reversible con las dosis habituales de anticolinesterásicos. Los tiempos medios para una recuperación del 25 al 75% y para la recuperación clínica completa (cociente $T_4:T_1 \geq 0,7$) son, aproximadamente, 2 y 5 minutos, respectivamente, tras la administración del reversor a un promedio del 13% de recuperación T_1 .

Uso mediante perfusión intravenosa

Posología en adultos y niños de 2 a 12 años

Se puede conseguir el mantenimiento del bloqueo neuromuscular por perfusión de cisatracurio. Se recomienda una velocidad inicial de perfusión de 3 microgramos/kg (peso corporal)/min (0,18 mg/kg/h) para restablecer el 89-99% de supresión T_1 después de la evidencia de recuperación espontánea. Tras un periodo inicial de estabilización del bloqueo neuromuscular, una velocidad de 1 a 2 microgramos/kg (peso corporal)/min (0,06 a 0,12 mg/kg/h) debe ser adecuada para mantener el bloqueo en este intervalo en la mayoría de los pacientes.

Puede ser necesario disminuir la velocidad de perfusión hasta el 40% cuando cisatracurio se administre durante la anestesia con isoflurano o enflurano (ver sección 4.5).

La velocidad de perfusión dependerá de la concentración de cisatracurio en la solución para perfusión, del grado de bloqueo neuromuscular deseado y del peso del paciente. La siguiente tabla presenta las directrices para la administración de cisatracurio no diluido.

Velocidad de perfusión de Cisatracurio 2 mg/ml

Peso corporal del paciente (kg)	Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)				Velocidad de perfusión
	1,0	1,5	2,0	3,0	
20	0,6	0,9	1,2	1,8	ml/hora
70	2,1	3,2	4,2	6,3	ml/hora
100	3,0	4,5	6,0	9,0	ml/hora

La perfusión continua de cisatracurio a una velocidad en equilibrio no se asocia a un aumento o disminución progresivo del efecto de bloqueo neuromuscular.

Tras la interrupción de la perfusión de cisatracurio, tiene lugar la recuperación espontánea del bloqueo neuromuscular a una velocidad comparable a la que sigue a la administración de un único bolus.

Posología en neonatos (con menos de 1 mes de edad)

No se recomienda la utilización de cisatracurio en neonatos ya que no se ha estudiado en este grupo de pacientes.

Posología en pacientes de edad avanzada

No se precisan alteraciones en la dosificación en el caso de pacientes de edad avanzada. En estos pacientes, cisatracurio presenta un perfil farmacodinámico similar al observado en pacientes jóvenes adultos, pero, como ocurre con otros agentes bloqueantes neuromusculares, puede que la acción se inicie algo más despacio.

Posología en pacientes con insuficiencia renal

No se precisan alteraciones de dosificación en pacientes con fallo renal.

En estos pacientes, cisatracurio presenta un perfil farmacodinámico similar al observado en pacientes con la función renal normal, pero puede que la aparición de la acción tenga lugar ligeramente más despacio.

Posología en pacientes con insuficiencia hepática

No se requieren alteraciones posológicas en pacientes con enfermedad hepática en fase terminal. En estos pacientes, cisatracurio presenta un perfil farmacodinámico similar al observado en pacientes con la función hepática normal pero la acción puede aparecer ligeramente más deprisa.

Posología en pacientes con enfermedad cardiovascular

Administrado por inyección rápida en bolus (durante 5 a 10 segundos) a pacientes adultos con enfermedad cardiovascular grave (New York Heart Association Clase I-III) sometidos a cirugía de bypass de las arterias coronarias (CABG), cisatracurio no se ha relacionado con efectos cardiovasculares clínicamente significativos a ninguna de las dosis estudiadas (hasta 0,4 mg/kg (8 x DE₉₅) inclusive). No obstante, se dispone de datos limitados con dosis superiores a 0,3 mg/kg en este grupo de pacientes.

Cisatracurio no se ha estudiado en niños sometidos a cirugía cardíaca.

Posología en pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI)

Cisatracurio se puede administrar en forma de una inyección rápida (bolus) y/o perfusión a pacientes adultos en la UCI.

Para pacientes adultos en la UCI se recomienda una velocidad de perfusión inicial de cisatracurio de 3 microgramos/kg (peso corporal)/min (0,18 mg/kg/h). Puede existir una amplia variación entre pacientes en cuanto a las necesidades de dosis pudiendo éstas aumentar o disminuir con el tiempo. En los estudios clínicos, la velocidad media de perfusión fue de 3 microgramos/kg/min [intervalo de 0,5 a 10,2 microgramos/kg (peso corporal)/min (0,03 a 0,6 mg/kg/h)].

La mediana del tiempo necesario para la recuperación espontánea completa tras una perfusión de larga duración (hasta 6 días) de cisatracurio en pacientes en la UCI fue de aproximadamente 50 minutos.

El perfil de recuperación tras perfusiones de cisatracurio a pacientes de la UCI es independiente de la duración de la perfusión.

4.3. Contraindicaciones

Cisatracurio está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al cisatracurio, al atracurio, o al ácido bencenosulfónico.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Características específicas del producto

Cisatracurio paraliza los músculos respiratorios, así como otros músculos esqueléticos, pero carece de efecto sobre la consciencia o sobre el umbral del dolor. Cisatracurio sólo debe ser administrado por anestelistas u otros médicos que estén familiarizados con el uso y la acción de los bloqueantes neuromusculares, o bajo la supervisión de estos. Se debe disponer de instalaciones que permitan la intubación traqueal, el mantenimiento de la ventilación pulmonar y una adecuada oxigenación arterial.

Es necesario tener precaución al administrar cisatracurio a pacientes que hayan mostrado hipersensibilidad a otros bloqueantes neuromusculares ya que se ha notificado una elevada tasa de sensibilidad cruzada (mayor del 50%) entre bloqueantes neuromusculares (ver sección 4.3).

Cisatracurio no presenta propiedades vagolíticas significativas o de bloqueo ganglionar. En consecuencia, cisatracurio no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la frecuencia cardíaca y no contrarresta la bradicardia producida por muchos anestésicos o por estimulación vagal durante la cirugía.

Los pacientes con miastenia grave y otras formas de enfermedad neuromuscular han mostrado una sensibilidad mucho mayor a los bloqueantes no despolarizantes. Se recomienda una dosis inicial de cisatracurio no superior a 0,02 mg/kg en estos pacientes.

Las alteraciones graves de tipo ácido-base y/o en los electrolitos séricos pueden aumentar o disminuir la sensibilidad de los pacientes a los bloqueantes neuromusculares.

No existe información sobre el uso de cisatracurio en neonatos menores de 1 mes, dado que no ha sido estudiado en este grupo de pacientes.

Cisatracurio no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de hipertermia maligna. Estudios en cerdos susceptibles de padecer hipertermia maligna indicaron que cisatracurio no desencadena este síndrome.

No se han realizado estudios con cisatracurio en pacientes sometidos a cirugía con hipotermia inducida (25 a 28°C).

Como con otros bloqueantes neuromusculares, se puede esperar que la velocidad de perfusión necesaria para mantener una relajación quirúrgica suficiente bajo estas condiciones, se reduzca significativamente.

No se ha estudiado cisatracurio en pacientes con quemaduras; en cualquier caso, así como con otros agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, debe tenerse en cuenta la posibilidad de aumentar de las necesidades de dosificación y de una menor duración de la acción si se administra cisatracurio inyectable a estos pacientes.

Cisatracurio es hipotónica y no se debe administrar en la línea de perfusión de una transfusión sanguínea.

Pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

La administración de laudanosina, un metabolito de cisatracurio y atracurio, a dosis elevadas a animales de laboratorio se ha relacionado con una hipotensión pasajera y, en algunas especies, con efectos cerebrales excitatorios. En las especies animales más sensibles, estos efectos ocurrieron a concentraciones plasmáticas de laudanosina similares a las observadas en algunos pacientes de la UCI después de una perfusión prolongada de atracurio.

En concordancia con la menor velocidad de perfusión requerida para cisatracurio, las concentraciones plasmáticas de laudanosina representan aproximadamente un tercio de las encontradas tras la perfusión de atracurio.

Raramente se han comunicado casos de crisis epilépticas en pacientes en la UCI que hayan recibido atracurio y otros fármacos. Estos pacientes normalmente presentaban una o más patologías predisponentes a dichas crisis epilépticas (por ejemplo, trauma craneal, encefalopatía hipóxica, edema cerebral, encefalitis vírica, uremia). No se ha establecido ninguna relación causal con la laudanosina.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Muchos fármacos, como los que se enumeran a continuación, han demostrado influir en la magnitud y/o duración de la acción de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes:

Incremento del efecto:

Por los anestésicos como el enflurano, el isoflurano, el halotano (ver sección 4.2) y la ketamina; por otros bloqueantes neuromusculares no despolarizantes; por otros fármacos, como antibióticos (incluidos, aminoglucósidos, polimixinas, espectinomicina, tetraciclinas, lincomicina y clindamicina); antiarrítmicos (como el propranolol, los bloqueantes de los canales del calcio, la lidocaína, la procainamida y la quinidina); diuréticos (entre otros, la furosemida y posiblemente, las tiazidas, el manitol y la acetazolamida); sales de magnesio y litio y bloqueantes ganglionares (trimetafán, hexametonio).

Raramente, ciertos fármacos pueden agravar o desenmascarar una miastenia gravis latente o inducir realmente un síndrome miasténico; podría producirse una mayor sensibilidad a los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes. Tales fármacos incluyen a varios antibióticos, betabloqueantes (propranolol, oxprenonol), antiarrítmicos (procainamida, quinidina), antirreumáticos (cloroquina, D-penicilamina), trimetafán, clorpromazina, esteroides, fenitoína y litio.

La administración de suxametonio para prolongar los efectos de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes puede conducir a un bloqueo prolongado y complejo que puede ser difícil de revertir con anticolinesterásicos.

Disminución del efecto:

Se observa un menor efecto después de la administración crónica de fenitoína o carbamazepina.

El tratamiento con anticolinesterásicos, normalmente utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (por ejemplo, donepezilo), puede acortar la duración y disminuir la magnitud del bloqueo neuromuscular con cisatracurio.

Sin efecto:

La administración previa de suxametonio no tiene efecto sobre la duración del bloqueo neuromuscular después de una dosis en bolus de cisatracurio o sobre las necesidades de velocidad de perfusión.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay suficientes datos relativos al uso de cisatracurio en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes para determinar los efectos en el embarazo, en el desarrollo del embrión/feto, en el parto y en el desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Cisatracurio no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si el cisatracurio o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en lactantes. Sin embargo, debido a la corta semivida, no se prevé una influencia en el lactante si la madre retoma la lactancia después de que los efectos de la sustancia hayan desaparecido. Como medida de precaución, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento y se recomienda no dar el pecho durante las siguientes cinco semividas de eliminación del cisatracurio (es decir, durante aproximadamente 3 horas después de administrar la última dosis o terminar la perfusión de cisatracurio).

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Esta precaución no es relevante para el uso de cisatracurio. Este medicamento siempre se utilizará en combinación con un anestésico general y, por lo tanto, son aplicables las precauciones habituales en la realización de tareas tras la anestesia general.

4.8. Reacciones adversas

Se utilizaron datos de ensayos clínicos internos agrupados para determinar la frecuencia de reacciones adversas muy comunes a poco frecuentes.

Se ha utilizado el siguiente convenio para la clasificación de la frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Datos de ensayos clínicos

Trastornos cardíacos
Frecuentes: Bradicardia

Trastornos vasculares
Frecuentes: Hipotensión
Poco frecuentes: Rubor cutáneo

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Poco frecuentes: Broncoespasmo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Poco frecuentes: Erupción cutánea

Datos posteriores a la comercialización

Trastornos del sistema inmunológico
Muy raras: Reacción anafiláctica, shock anafiláctico

Se han observado reacciones anafilácticas de gravedad variable tras la administración de bloqueantes neuromusculares, incluido el shock anafiláctico. Muy raramente se han comunicado reacciones anafilácticas graves en pacientes a los que se les administró el cisatracurio junto con uno o más anestésicos.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Muy raras: Miopatía, debilidad muscular

Se han notificado algunos casos de debilidad muscular y/o miopatía tras el uso prolongado de relajantes musculares en pacientes gravemente enfermos en la UCI. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo corticoesteroides de forma simultánea. Estos efectos se han comunicado con poca frecuencia en asociación con el cisatracurio y no se ha establecido una relación causal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos

Es de esperar que la parálisis muscular prolongada y sus consecuencias sean los signos principales de sobredosis con cisatracurio.

Tratamiento

Es esencial mantener la ventilación pulmonar y la oxigenación arterial hasta que vuelva a haber una respiración espontánea adecuada. Se precisará sedación completa dado que la consciencia no se ve afectada por cisatracurio. Se puede acelerar la recuperación mediante la administración de anticolinesterásicos una vez haya evidencia de recuperación espontánea.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Cisatracurio es un relajante musculares de acción periférica. Clasificación ATC: M03AC11

El cisatracurio es un relajante benzilisoquinolínico del músculo esquelético, no despolarizante y de duración intermedia.

Efectos farmacodinámicos

Algunos estudios clínicos en el ser humano indicaron que cisatracurio no está asociado con una liberación de la histamina dependiente de la dosis, incluso a dosis de hasta 8 x DE₉₅.

Cisatracurio se une a los receptores colinérgicos de la placa motora terminal para antagonizar la acción de acetilcolina, dando lugar a un bloqueo competitivo de la transmisión neuromuscular. Esta acción se puede revertir fácilmente administrando anticolinesterásicos como la neostigmina o el edrofonio.

La DE₉₅ (dosis requerida para producir una depresión del 95% de la respuesta espasmódica del músculo abductor del pulgar al estimular el nervio cubital) de cisatracurio, se estima en 0,05 mg/kg de peso corporal durante la anestesia con opiáceos (tiopentona/ fentanilo/ midazolam).

La DE₉₅ de cisatracurio en niños durante la anestesia con halotano es de 0,04 mg/kg.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Biotransformación/eliminación

Cisatracurio sufre una degradación en el organismo a temperatura y pH fisiológicos vía eliminación de Hofmann (un proceso químico) para formar la laudanosina y el metabolito acrilato monocuaternario. El metabolito acrilato monocuaternario sufre hidrólisis por esterasas plasmáticas no específicas para formar el metabolito alcohol monocuaternario. La eliminación de cisatracurio es bastante independiente de los órganos, pero el hígado y los riñones son las vías principales para el aclaramiento de sus metabolitos.

Estos metabolitos no poseen actividad bloqueante neuromuscular.

Farmacocinética en pacientes adultos

La farmacocinética no compartimental de cisatracurio es independiente de la dosis en el intervalo estudiado (0,1 a 0,2 mg/kg, es decir, 2 a 4 veces la DE₉₅).

El modelo farmacocinético de la población confirma y amplía estos hallazgos hasta 0,4 mg/kg (8 x DE₉₅). Los parámetros farmacocinéticos tras dosis de 0,1 y 0,2 mg/kg de cisatracurio, administradas a pacientes quirúrgicos adultos sanos, se resumen en la siguiente tabla:

Parámetro	Intervalo de valores medios
Aclaramiento	4,7 – 5,7 ml/min/kg
Volumen de distribución en el estado estacionario	121 – 161 ml/kg
Semivida de eliminación	22 – 29 min

Farmacocinética en pacientes de edad avanzada

No existen diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética de cisatracurio entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes adultos jóvenes. El perfil de recuperación también permanece inalterado.

Farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal/hepática

No existen diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética de cisatracurio entre los pacientes con insuficiencia renal o hepática terminales y pacientes adultos sanos. Sus perfiles de recuperación tampoco varían.

Farmacocinética durante las perfusiones

La farmacocinética de cisatracurio tras perfusiones de cisatracurio es similar a la que se obtiene tras una inyección única en bolus.

El perfil de recuperación tras la perfusión de cisatracurio es independiente de la duración de la perfusión y es similar al observado después de una única inyección intravenosa bolus.

Farmacocinética en pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI)

La farmacocinética del cisatracurio en pacientes en la UCI que reciben perfusiones prolongadas es similar a la de pacientes quirúrgicos adultos sanos que reciben perfusiones o bolus. El perfil de recuperación tras perfusiones de cisatracurio en pacientes en la UCI es independiente de la duración de la perfusión.

Las concentraciones de metabolitos son más elevadas en los pacientes en la UCI con funcionalidad renal y/o hepática alteradas (ver sección 4.4). Estos metabolitos no contribuyen al bloqueo neuromuscular.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

No han podido realizarse estudios significativos en toxicidad aguda con cisatracurio.

Para síntomas de toxicidad, ver sección 4.9.

Toxicidad subaguda:

Los estudios realizados con administraciones repetidas durante tres semanas en perros y monos no mostraron signos de toxicidad específicos de este compuesto.

Mutagenicidad

Cisatracurio no fue mutagénico en un estudio microbiano de mutagenicidad *in vitro* a concentraciones de hasta 5.000 microgramos/placa.

En un estudio citogenético *in vivo* en ratas, no se observaron alteraciones cromosómicas significativas a dosis s.c. de hasta 4 mg/kg.

Cisatracurio fue mutagénico en un ensayo de mutagenicidad *in vitro* en células de linfoma de ratón a concentraciones de 40 microgramos/ml y mayores.

Una respuesta mutagénica positiva única para un fármaco que se utiliza con poca frecuencia y/o en periodos cortos es de relevancia clínica cuestionable.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Toxicología reproductiva

No se han realizado estudios de fertilidad. Los estudios reproductivos en ratas no revelaron ningún efecto adverso de cisatracurio en el desarrollo fetal.

Tolerancia local

El resultado de un estudio intra-arterial en conejos mostró que cisatracurio inyectable se tolera bien y no se observaron cambios relacionados con el fármaco.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido bencenosulfónico 32% p/v (para ajuste del pH), agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Se ha demostrado que la degradación de cisatracurio besilato tiene lugar más rápidamente tanto cuando se diluye en inyección Ringer lactato y Dextrosa al 5% como cuando se diluye en Ringer lactato sólo, que en los fluidos de perfusión listados en la sección 6.6.

Por lo tanto, se recomienda no utilizar la inyección de Ringer lactato ni la inyección de Dextrosa y Ringer lactato al 5% como diluyente en la preparación de soluciones de cisatracurio para perfusión.

Dado que este medicamento sólo es estable en soluciones ácidas, no debe mezclarse en la misma jeringa o administrarse simultáneamente a través de la misma aguja con soluciones alcalinas, como por ejemplo tiopentona sódica. No es compatible con ketorolaco trometamol ni con emulsión inyectable de propofol.

6.3. Periodo de validez

Periodo de validez antes de dilución: 18 meses.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, según ha demostrado la estabilidad química y física en uso no debe ser superior a 24 horas a 2-8°C y 25°C, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serían superiores a 24 horas a 2 a 8 °C, a menos que la reconstitución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas (ver sección 6.6).

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar y transportar refrigerado (2°C–8°C). No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampolla de vidrio de 2,5 ml: caja de 5 y 10 unidades.

Ampolla de vidrio de 5 ml: caja de 5 y 10 unidades.

Ampolla de vidrio de 10 ml: : caja de 5 y 10 unidades.

Ampollas de vidrio neutro transparente de tipo I.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este producto es sólo para un único uso. Utilizar únicamente soluciones límpidas y casi incoloras o de color amarillo claro a amarillento/verdoso. El producto debe ser inspeccionado visualmente antes de su uso, y si la apariencia visual ha cambiado o si el recipiente está dañado, el producto se debe desechar.

Cisatracurio diluido permanece física y químicamente estable durante al menos 24 horas a 2-8°C y 25°C a concentraciones entre 0,1 y 2 mg/ml en los siguientes fluidos de perfusión, bien en envases de cloruro de polivinilo o de polipropileno:

- Perfusión intravenosa de cloruro sódico (0,9% p/v);
- Perfusión intravenosa de glucosa (5% p/v);
- Perfusión intravenosa de cloruro sódico (0,18% p/v) y glucosa (0,45% p/v);
- Perfusión intravenosa de cloruro sódico (0,45% p/v) y glucosa (5% p/v).

En cualquier caso, dado que el producto no contiene conservantes antimicrobianos, la dilución debe realizarse inmediatamente antes de su uso o, si esto no es posible, se puede conservar como se indica en la sección 6.3.

Cisatracurio ha demostrado ser compatible con los siguientes fármacos habitualmente utilizados en el periodo perioperatorio, cuando se mezclan en condiciones que simulan la administración vía perfusión intravenosa a través de un dispositivo en Y: hidrocloreto de alfentanilo, droperidol, citrato de fentanilo, hidrocloreto de midazolam y citrato de sufentanilo. Cuando se administran otros fármacos a través de la misma aguja o cánula que el cisatracurio se recomienda que cada fármaco se arrastre con suficiente volumen de un líquido intravenoso apropiado como, por ejemplo, una perfusión intravenosa de cloruro sódico (0,9% p/v).

Como en el caso de otros fármacos administrados por vía intravenosa, cuando se elige una vena pequeña como punto de inyección, cisatracurio debe arrastrarse a través de la vena con un líquido intravenoso adecuado como, por ejemplo, una perfusión intravenosa de cloruro sódico (0,9% p/v).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó,nº 8, 8A e 8B - Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.676

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Julio 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>