

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cisatracurium Kalceks 2 mg/ml solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient 2 mg de cisatracurium (sous forme de bésilate de cisatracurium).
Chaque ampoule de 2,5 ml contient 5 mg de cisatracurium.
Chaque ampoule de 5 ml contient 10 mg de cisatracurium.
Chaque ampoule de 10 ml contient 20 mg de cisatracurium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion.

Solution limpide, incolore ou jaunâtre, sans particules visibles.
pH de la solution 3,0-3,8.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cisatracurium Kalceks est indiqué au cours des interventions chirurgicales et autres procédures, chez l'adulte et l'enfant âgé de 1 mois et plus. Il est aussi indiqué chez les adultes nécessitant des soins intensifs. Cisatracurium Kalceks peut être utilisé comme adjuvant de l'anesthésie générale, ou de la sédation en Unité de Soins Intensifs (USI) pour relâcher les muscles striés, et faciliter l'intubation trachéale et la ventilation assistée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le cisatracurium ne doit être administré que par des anesthésistes ou des praticiens familiarisés avec l'utilisation et l'action des curares, ou sous leur contrôle. Du matériel d'intubation trachéale, d'assistance respiratoire et d'oxygénation artérielle adéquat doit être disponible.

Cisatracurium Kalceks ne doit pas être mélangé dans la même seringue, ou administré simultanément dans le même cathéter que le propofol ou tout autre produit alcalin tel que le thiopental sodique (voir rubrique 6.2).

Cisatracurium Kalceks ne contient aucun conservateur antimicrobien et est destiné à être utilisé chez un seul patient.

Conseils de surveillance

Comme avec tous les curares, la surveillance des fonctions neuromusculaires lors de l'utilisation de cisatracurium est recommandée afin d'ajuster individuellement les besoins.

Posologie

- **Utilisation par injection intraveineuse en bolus**

Posologie chez l'adulte

Intubation trachéale

La dose de cisatracurium recommandée pour l'intubation chez l'adulte est de 0,15 mg/kg de poids corporel. Cette dose procure de bonnes ou d'excellentes conditions d'intubation 120 secondes après l'injection, après induction de l'anesthésie par du propofol.

Des doses plus élevées réduisent le délai d'installation du bloc neuromusculaire.

Le tableau suivant résume les données pharmacodynamiques moyennes obtenues après injection de cisatracurium à des doses de 0,1 à 0,4 mg/kg de poids corporel chez des patients adultes sains au cours d'anesthésies avec des opioïdes (thiopental/fentanyl/midazolam) ou du propofol.

Tableau 1 Données pharmacodynamiques moyennes suite à l'administration d'un éventail de doses de cisatracurium

Dose initiale (mg/kg de poids corporel)	Type d'anesthésie	Délai de suppression de 90 % de T1* (minutes)	Délai de suppression maximum de T1* (minutes)	Délai de récupération spontanée de 25 % de T1* (minutes)
0,1	Opioïdes	3,4	4,8	45
0,15	Propofol	2,6	3,5	55
0,2	Opioïdes	2,4	2,9	65
0,4	Opioïdes	1,5	1,9	91

* T1 Simple twitch ou première composante d'une réponse au train-de-quatre du muscle adducteur du pouce après stimulation électrique supramaximale du nerf cubital.

L'anesthésie à l'enflurane ou l'isoflurane peut prolonger (jusqu'à 15 %) la durée d'action clinique d'une dose initiale de cisatracurium.

Entretien

Le bloc neuromusculaire peut être prolongé par des doses d'entretien de cisatracurium. Une dose de 0,03 mg/kg de poids corporel, administrée au cours d'une anesthésie avec des opioïdes ou du propofol, procure environ 20 minutes supplémentaires de curarisation cliniquement efficace. L'injection de plusieurs doses d'entretien ne provoque pas d'augmentation progressive de la durée de curarisation.

Récupération spontanée

Lorsque la récupération spontanée du bloc neuromusculaire est commencée, sa vitesse est indépendante de la dose de cisatracurium administrée. Au cours d'une anesthésie avec des opioïdes ou du propofol, les délais moyens de récupération spontanée de 25 à 75 % et de 5 à 95 % sont d'environ 13 et 30 minutes respectivement.

Antagonisation

Le bloc neuromusculaire induit par le cisatracurium est aisément antagonisé avec des doses standard d'anticholinestérasiques. Après administration d'un anticholinestérasique à environ 10 % de récupération de T1, les délais moyens de récupération de 25 à 75 % et jusqu'à récupération complète (T4/T1 supérieur ou égal à 0,7) sont respectivement de 4 et 9 minutes environ.

Posologie chez l'enfant

Intubation trachéale (chez l'enfant âgé de 1 mois à 12 ans)

Comme chez l'adulte, la dose d'intubation recommandée de cisatracurium est de 0,15 mg/kg de poids corporel, administrée en 5 à 10 secondes. Cette dose procure de bonnes à excellentes conditions d'intubation 120 secondes après l'injection de cisatracurium. Les tableaux ci-dessous (tableau 2, tableau 3 et tableau 4) présentent les données pharmacodynamiques pour cette dose.

Le cisatracurium n'a pas été étudié pour l'intubation chez les enfants des classes ASA III-IV. Les données disponibles de l'utilisation de cisatracurium chez les enfants âgés de moins de 2 ans subissant une intervention chirurgicale majeure ou prolongée sont limitées.

Chez les enfants âgés de 1 mois à 12 ans, le cisatracurium a une durée d'action plus courte et un profil de récupération spontanée plus rapide que ceux observés chez l'adulte, dans des conditions anesthésiques similaires. De légères différences dans le profil pharmacodynamique ont été observées entre les enfants âgés de 1 à 11 mois et ceux âgés de 1 à 12 ans; elles sont résumées dans le tableau 2 et le tableau 3.

Tableau 2 Enfants âgés de 1 à 11 mois

Dose de cisatracurium (mg/kg de poids corporel)	Type d'anesthésie	Délai de suppression de 90 % de T1 (minutes)	Délai de suppression maximum de T1 (minutes)	Délai de récupération spontanée de 25 % T1 (minutes)
0,15	Halothane	1,4	2,0	52
0,15	Opioides	1,4	1,9	47

Tableau 3 Enfants âgés de 1 à 12 ans

Dose de cisatracurium (mg/kg de poids corporel)	Type d'anesthésie	Délai de suppression de 90 % de T1 (minutes)	Délai de suppression maximum de T1 (minutes)	Délai de récupération spontanée de 25 % T1 (minutes)
0,15	Halothane	2,3	3,0	43
0,15	Opioides	2,6	3,6	38

Quand l'utilisation de cisatracurium n'est pas requise pour l'intubation: une dose inférieure à 0,15 mg/kg peut être utilisée.

Les données pharmacodynamiques correspondant aux doses de 0,08 et 0,1 mg/kg chez les enfants âgés de 2 à 12 ans sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 Enfants âgés de 2 à 12 ans

Dose de cisatracurium (mg/kg de poids corporel)	Type d'anesthésie	Délai de suppression de 90 % de T1 (minutes)	Délai de suppression maximum de T1 (minutes)	Délai de récupération spontanée de 25 % T1 (minutes)
0,08	Halothane	1,7	2,5	31
0,1	Opioides	1,7	2,8	28

L'administration de cisatracurium après suxaméthonium n'a pas été étudiée chez l'enfant (voir rubrique 4.5).

La durée d'action clinique du cisatracurium semble être allongée jusqu'à 20 % par l'halothane. Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de cisatracurium chez les enfants au cours d'anesthésies avec

les autres agents anesthésiques halogénés. Néanmoins, l'action curarisante du cisatracurium devrait être également potentialisée par ces agents.

Entretien (chez l'enfant âgé de 2 à 12 ans)

Le bloc neuromusculaire peut être prolongé par des doses d'entretien de cisatracurium. Chez l'enfant âgé de 2 à 12 ans, une dose de 0,02 mg/kg de poids corporel, administrée au cours d'une anesthésie à l'halothane, procure environ 9 minutes supplémentaires de curarisation cliniquement efficace.

L'injection de plusieurs doses d'entretien ne provoque pas d'augmentation progressive de la durée de curarisation.

Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander une dose d'entretien chez l'enfant de moins de 2 ans. Néanmoins, des données très limitées provenant des études cliniques chez l'enfant de moins de 2 ans suggèrent qu'une dose d'entretien de 0,03 mg/kg pourrait prolonger le bloc neuromusculaire d'une durée pouvant aller jusqu'à 25 minutes, lors d'anesthésie aux opioïdes.

Récupération spontanée

Lorsque la récupération spontanée du bloc neuromusculaire est commencée, sa vitesse est indépendante de la dose de cisatracurium administrée.

Au cours d'une anesthésie avec des opioïdes ou l'halothane, les délais moyens de récupération spontanée de 25 à 75 % et de 5 à 95 % sont respectivement de 11 et 28 minutes.

Antagonisation

Le bloc neuromusculaire induit par l'administration de cisatracurium est aisément antagonisé avec des doses standard d'anticholinestérasiques. Après administration d'un anticholinestérasique à environ 13 % de récupération de T1, les délais moyens de récupération de 25 à 75 % et jusqu'à récupération complète (T4:T1 supérieur ou égal à 0,7) sont respectivement de 2 et 5 minutes environ.

- **Utilisation en perfusion intraveineuse**

Posologie chez l'adulte et chez l'enfant de 2 à 12 ans

L'entretien du bloc neuromusculaire peut être obtenu par perfusion continue de Cisatracurium Kalceks. Un débit initial de perfusion de 3 µg/kg (de poids corporel)/min (0,18 mg/kg/h) est recommandé pour rétablir 89 à 99 % de suppression de T1 après l'obtention de signes de récupération spontanée. Après une période initiale de stabilisation du bloc neuromusculaire, un débit de 1 à 2 µg/kg (de poids corporel)/min (0,06 à 0,12 mg/kg/h) semble suffisant pour maintenir le bloc neuromusculaire à ce niveau chez la plupart des patients.

Il peut être nécessaire de réduire jusqu'à 40 % le débit de perfusion si le cisatracurium est administré au cours d'anesthésies à l'isoflurane ou à l'enflurane (voir rubrique 4.5).

Le débit de perfusion dépendra de la concentration de cisatracurium dans la solution de perfusion, du degré de bloc neuromusculaire souhaité et du poids du patient. Le tableau ci-dessous fournit des règles d'utilisation de Cisatracurium Kalceks non dilué.

Tableau 5 Débit de perfusion de Cisatracurium Kalceks 2 mg/ml

Poids corporel du patient (kg)	Dose (µg/kg/min)				Débit de perfusion
	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

La perfusion continue à débit constant de cisatracurium ne provoque pas d'augmentation ou de diminution progressive du temps de curarisation.

Après arrêt de la perfusion de cisatracurium, la récupération spontanée du bloc neuromusculaire intervient à une vitesse comparable à celle obtenue après administration d'un bolus unique.

- **Posologie chez le patient en Unité de Soins Intensifs (USI)**

Le cisatracurium peut être administré en bolus et/ou en perfusion chez les adultes en USI.

Un débit de perfusion initial de 3 µg/kg (de poids corporel)/min (0,18 mg/kg/h) est recommandé chez l'adulte en USI. Il peut exister d'importantes variations interindividuelles des besoins qui peuvent augmenter ou diminuer en fonction du temps. Au cours des essais cliniques, le débit moyen de perfusion a été de 3 µg/kg par minute [bornes: 0,5 à 10,2 µg/kg(de poids corporel)/min (0,03 à 0,6 mg/kg/h)].

Le délai médian de récupération spontanée totale après perfusion au long cours (jusqu'à 6 jours) de cisatracurium chez les patients en USI a été de 50 minutes environ.

Le profil de récupération après perfusion de cisatracurium chez les patients en USI est indépendant de la durée de la perfusion.

Groupes de patients particuliers

Posologie chez le sujet âgé

Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les sujets âgés. Chez ces patients, le cisatracurium a un profil pharmacodynamique similaire à celui observé chez le patient adulte jeune, mais, comme pour tous les autres curares, il peut avoir un délai d'action légèrement plus long.

Posologie chez l'insuffisant rénal

Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal. Chez ces patients, le cisatracurium a un profil pharmacodynamique similaire à celui observé chez les patients dont la fonction rénale est normale, mais il peut avoir un délai d'action légèrement plus long.

Posologie chez l'insuffisant hépatique

Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez l'insuffisant hépatique sévère. Chez ces patients, le cisatracurium a un profil pharmacodynamique similaire à celui observé chez les patients dont la fonction hépatique est normale, mais il peut avoir un délai d'action légèrement plus court.

Posologie chez le sujet atteint d'une pathologie cardiovasculaire

L'administration en injection rapide de doses de cisatracurium par injection en bolus rapide (en 5 à 10 secondes) à des patients adultes ayant une pathologie cardiovasculaire sévère (New York Heart Association Class I-III) et subissant une intervention pour pontage coronarien, n'a pas provoqué d'effets cardiovasculaires cliniquement significatifs aux doses utilisées (allant jusqu'à 0,4 mg/kg soit 8 fois la DE₉₅). Cependant, les données pour des doses supérieures à 0,3 mg/kg sont limitées dans cette population de patients.

Le cisatracurium n'a pas été étudié chez les enfants subissant une intervention de chirurgie cardiaque.

Posologie chez le nouveau-né (âgé de moins de 1 mois)

L'administration de cisatracurium chez le nouveau-né n'est pas recommandée dans la mesure où elle n'a pas été étudiée.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au cisatracurium, à l'atracurium ou à l'acide benzènesulfonique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Spécificités du médicament

Le cisatracurium paralyse les muscles respiratoires tout autant que les autres muscles striés, mais n'a pas d'effet connu sur la conscience ou le seuil nociceptif. Le cisatracurium ne doit être administré que par des anesthésistes ou des praticiens familiarisés avec l'utilisation et l'action des curares, ou sous leur contrôle. Du matériel d'intubation trachéale, d'assistance respiratoire et d'oxygénation artérielle adéquat doit être disponible.

Lors de l'administration de cisatracurium une attention particulière sera portée aux patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à d'autres curares, car un taux élevé de réactions d'hypersensibilité croisée (supérieur à 50 %) entre les curares a été rapporté (voir rubrique 4.3).

Le cisatracurium n'a pas de propriétés vagolytiques ou ganglioplégiques significatives. Par conséquent, le cisatracurium n'a aucun effet clinique significatif sur la fréquence cardiaque et ne neutralise pas la bradycardie induite par de nombreux agents anesthésiants ou par la stimulation vagale au cours des interventions chirurgicales.

Les patients atteints de myasthénie et d'autres pathologies neuromusculaires ont montré une sensibilité très fortement augmentée aux curares non dépolarisants. Par conséquent, il est recommandé de ne pas dépasser une dose initiale de 0,02 mg/kg chez ces patients.

Les déséquilibres acido-basiques et/ou électrolytiques sévères peuvent augmenter ou diminuer la sensibilité des patients aux curares.

Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de cisatracurium chez le nouveau-né de moins de 1 mois, en l'absence d'études dans cette population.

Le cisatracurium n'a pas été étudié chez les patients ayant des antécédents d'hyperthermie maligne. Les essais réalisés chez les porcs sensibles à l'hyperthermie maligne indiquent que le cisatracurium ne déclenche pas ce syndrome.

Il n'y a pas eu d'essai du cisatracurium chez les patients devant subir une intervention chirurgicale sous hypothermie induite (25°C à 28°C). Comme pour les autres curares, on peut s'attendre à ce que le débit de perfusion nécessaire pour entretenir un relâchement musculaire adéquat dans ces conditions soit significativement réduit.

Le cisatracurium n'a pas été étudié chez les brûlés ; cependant, comme pour tous les curares non dépolarisants, si du cisatracurium doit être administré à ces patients, il faut envisager la possibilité de devoir augmenter la posologie et celle d'une durée d'action plus courte.

Cisatracurium Kalceks est une solution hypotonique qui ne doit pas être perfusée dans la même tubulure qu'une transfusion sanguine.

Patients en Unité de Soins Intensifs (USI)

L'administration de laudanosine, métabolite du cisatracurium et de l'atracurium, à fortes doses chez des animaux de laboratoire, a été accompagnée d'hypotension transitoire et chez quelques espèces d'effets à type d'excitation cérébrale. Chez les espèces animales les plus sensibles, ces effets sont

survenus pour des concentrations plasmatiques en laudanosine identiques à celles observées chez des patients en USI après perfusion prolongée d'atracurium.

Du fait d'un débit de perfusion recommandé plus faible avec le cisatracurium qu'avec l'atracurium, les concentrations plasmatiques de laudanosine sont trois fois plus faibles après administration de cisatracurium.

Il a été rapporté de rares cas de convulsions chez des patients en Unité de Soins Intensifs qui avaient reçu entre autres de l'atracurium. Ces patients présentaient, en général, un ou plusieurs facteurs prédisposant aux convulsions (par exemple, traumatisme crânien, encéphalopathie hypoxique, œdème cérébral, encéphalopathie virale, urémie). Une relation de cause à effet n'a pu être établie.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Il a été montré que de nombreuses substances influencent l'importance et/ou la durée de l'action des curares non dépolarisants, notamment:

Potentialisation de l'effet curarisant:

- ☐ par les agents anesthésiants tels que l'enflurane, l'isoflurane, l'halothane (voir rubrique 4.2) et la kétamine,
- ☐ par d'autres curares non dépolarisants,
- ☐ par d'autres médicaments tels que:
- ☐ les antibiotiques (dont les aminoglycosides, les polymyxines, la spectinomycine, les tétracyclines, la lincomycine et la clindamycine),
- ☐ les antiarythmiques (dont le propranolol, les inhibiteurs calciques, la lidocaïne, le procainamide et la quinidine),
- ☐ les diurétiques (dont le furosémide, et probablement les thiazidiques, le mannitol et l'acétazolamide),
- ☐ les sels de magnésium et de lithium,
- ☐ les ganglioplégiques (trimétaphan, hexaméthonium).

Rarement, certaines substances peuvent aggraver ou révéler une myasthénie grave latente, voire déclencher un syndrome myasthénique provoquant ainsi une augmentation de la sensibilité aux curares non dépolarisants. Ces substances comprennent divers antibiotiques, des bêtabloquants (propranolol, oxprénolol), des antiarythmiques (procainamide, quinidine), des médicaments utilisés en rhumatologie (chloroquine, D-pénicillamine), le trimétaphan, la chlorpromazine, les corticostéroïdes, la phénytoïne et le lithium.

L'administration de suxaméthonium pour prolonger les effets des curares non dépolarisants peut provoquer un bloc prolongé et complexe, difficile à antagoniser avec les anticholinestérasiques.

Diminution de l'effet curarisant:

Une diminution de l'effet est constatée après administration chronique préalable de phénytoïne ou de carbamazépine.

Le traitement par des anticholinestérasées utilisées habituellement dans le traitement de la maladie d'Alzheimer comme le donépézil, peut diminuer la durée et l'intensité du bloc neuromusculaire induit par le cisatracurium.

Pas d'effet curarisant:

L'administration préalable de suxaméthonium n'a aucun effet sur la durée du bloc neuromusculaire obtenu après des bolus de cisatracurium, ou sur l'adaptation du débit de perfusion.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données suffisantes concernant l'utilisation de cisatracurium chez les femmes enceintes. Les études précliniques concernant les effets sur la grossesse, le développement embryofœtal, l'accouchement et le développement postnatal sont insuffisantes (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'homme est inconnu.

Cisatracurium Kalceks ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le cisatracurium ou ses métabolites passent dans le lait maternel.

Un risque pour les nourrissons allaités ne peut être exclu. Compte tenu de sa courte demi-vie, il ne devrait toutefois pas y avoir d'effet sur le nourrisson allaité si la mère reprend l'allaitement après dissipation des effets de la substance. Par mesure de précaution, l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement. Il est ensuite recommandé de s'abstenir d'allaiter pendant cinq demi-vies d'élimination du cisatracurium, c.-à-d. pendant environ 3 heures après la dernière dose ou la fin de la perfusion de cisatracurium.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Cette précaution n'est pas pertinente compte tenu de l'utilisation de Cisatracurium Kalceks. Le cisatracurium sera toujours utilisé en association avec des anesthésiques généraux, ainsi les précautions habituelles concernant l'exécution de tâches après une anesthésie générale doivent s'appliquer.

4.8 Effets indésirables

La classification selon la fréquence utilise la convention suivante : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et très rares ($< 1/10\ 000$).

Affections du système immunitaire

Très rare: réaction anaphylactique, choc anaphylactique.

Des réactions anaphylactiques plus ou moins sévères, y compris un choc anaphylactique, ont été observées après l'administration d'agents curarisants. Très rarement ces réactions anaphylactiques sévères ont été rapportées chez des patients ayant reçu du cisatracurium en association avec un ou plusieurs produits anesthésiques.

Affections cardiaques

Fréquent: bradycardie.

Affections vasculaires

Fréquent: hypotension.

Peu fréquent: rougeur cutanée.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent: bronchospasme.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent: éruption cutanée.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très rare: myopathie, faiblesse musculaire.

Des cas de faiblesse musculaire et/ou de myopathie ont été rapportés après l'utilisation prolongée de myorelaxants chez des patients avec un état grave en USI. La plupart des patients recevaient de manière concomitante des corticostéroïdes. De tels cas ont été rarement rapportés en association avec du cisatracurium et une relation de cause à effet n'a pas été établie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

Les principaux signes de surdosage attendus avec le cisatracurium sont une paralysie musculaire prolongée et ses conséquences.

Conduite à tenir

Il est essentiel de maintenir la ventilation pulmonaire et l'oxygénation artérielle jusqu'à l'observation d'une récupération spontanée adéquate. La sédation totale est nécessaire, puisque la vigilance n'est pas modifiée par le cisatracurium. La récupération peut être accélérée par l'administration d'anticholinestérasiques dès l'observation des premiers signes de récupération spontanée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Curare (relaxant musculaire), agent actif au niveau périphérique, autre composé ammonium quaternaire, code ATC: M03AC11

Le cisatracurium est un relaxant du muscle strié, non dépolarisant, à durée d'action intermédiaire, de la famille des benzyloquinolines.

Mécanisme d'action

Les études cliniques chez l'homme montrent que l'administration de cisatracurium n'est pas associée à une libération dose-dépendante d'histamine, même à des doses allant jusqu'à 8 fois la DE₉₅.

Le cisatracurium se lie aux récepteurs cholinergiques sur la plaque motrice pour antagoniser l'action de l'acétylcholine, provoquant un bloc compétitif de la transmission neuromusculaire. Cette action est aisément antagonisée par des anticholinestérasiques tels que la néostigmine ou l'édrophonium.

La DE₉₅ du cisatracurium (dose requise pour obtenir une suppression de 95 % de la réponse du muscle adducteur du pouce à la stimulation du nerf cubital) a été estimée à 0,05 mg/kg de poids corporel au cours d'anesthésies avec opioïdes (thiopental/fentanyl/midazolam).

La DE₉₅ du cisatracurium chez l'enfant au cours d'une anesthésie à l'halothane est de 0,04 mg/kg.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Biotransformation/Élimination

Le cisatracurium est dégradé dans l'organisme, au pH et à température physiologiques, par la réaction d'Hoffmann (processus chimique) pour former de la laudanosine et un métabolite, l'acrylate

monoquaternaire. L'acrylate monoquaternaire est hydrolysé par des estérases plasmatiques non spécifiques pour former un métabolite, l'alcool monoquaternaire. L'élimination du cisatracurium est en majorité indépendante des organes habituels d'élimination, mais le foie et les reins interviennent dans l'élimination de ses métabolites.

Ces métabolites ne possèdent aucune activité curarisante.

Pharmacocinétique chez l'adulte

La pharmacocinétique du cisatracurium, en analyse non compartimentale, est indépendante de la dose, dans l'intervalle de doses étudiées (0,1 à 0,2 mg/kg, c'est à dire 2 à 4 fois la DE₉₅).

L'analyse pharmacocinétique de population confirme et élargit ces résultats jusqu'à 0,4 mg/kg (8 fois la DE₉₅). Les paramètres pharmacocinétiques, après administration de doses de 0,1 et 0,2 mg/kg de cisatracurium à des patients adultes sains opérés, sont résumés dans le tableau ci-dessous:

Paramètre	Intervalle des valeurs moyennes
Clairance	4,7 à 5,7 ml/min/kg
Volume de distribution à l'équilibre	121 à 161 ml/kg
Demi-vie d'élimination	22 à 29 min

Pharmacocinétique chez le patient âgé

Il n'y a aucune différence cliniquement significative de pharmacocinétique du cisatracurium entre le patient âgé et l'adulte sain. Le profil de récupération est également inchangé.

Pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal / hépatique

Il n'y a aucune différence cliniquement significative de pharmacocinétique du cisatracurium entre l'insuffisant rénal, ou hépatique, sévère et l'adulte sain. Leur profil de récupération est également inchangé.

Pharmacocinétique au cours des perfusions

La pharmacocinétique du cisatracurium après perfusion de cisatracurium est similaire à celle observée après injection en bolus unique. Le profil de récupération après perfusion de cisatracurium est indépendant de la durée de la perfusion et similaire à celui observé après injection en bolus unique.

Pharmacocinétique chez les patients en Unité de Soins Intensifs (USI)

La pharmacocinétique du cisatracurium chez les patients en USI sous perfusion prolongée est similaire à celle des adultes sains opérés, sous perfusion, ou après injection en bolus unique. Le profil de récupération après perfusion de cisatracurium chez les patients en USI est indépendant de la durée de la perfusion.

Les concentrations en métabolites sont plus élevées chez les patients en USI ayant des anomalies des fonctions rénale ou hépatique (voir rubrique 4.4). Ces métabolites n'ont pas d'activité curarisante.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë

Pour les symptômes de toxicité, voir rubrique 4.9.

Toxicité subaiguë

Des études de toxicité après administrations répétées, pendant 3 semaines chez le chien et le singe, n'ont pas montré de signes de toxicité spécifiques au produit.

Mutagénicité

Le cisatracurium ne s'est pas montré mutagène lors des tests de mutagénicité sur bactéries, *in vitro*, pour des concentrations allant jusqu'à 5000 µg/plaque.

Lors d'une étude de cytogénétique *in vivo* chez le rat, aucune anomalie chromosomique significative n'a été constatée pour des doses allant jusqu'à 4 mg/kg administrées en sous-cutané.

Le cisatracurium s'est montré mutagène lors d'un test de mutagénicité *in vitro* sur cellules de lymphome de souris, à des concentrations supérieures ou égales à 40 µg/ml.
La pertinence clinique d'une seule réponse positive à un test de mutagénicité pour un produit administré de façon ponctuelle et/ou brève est discutable.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogenèse n'a été effectuée.

Toxicologie de la reproduction

Il n'a pas été réalisé d'études de fertilité. Les études de reproduction chez le rat n'ont révélé aucun effet indésirable du cisatracurium sur le développement fœtal.

Tolérance locale

Une étude d'administration en intra-artériel chez le lapin a montré que l'injection de cisatracurium est bien tolérée et qu'aucune modification liée au produit n'a été observée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide benzènesulfonique (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Le cisatracurium n'est stable qu'en solution acide et ne doit donc pas être mélangé, dans la même seringue ou la même ligne d'injection, avec des solutions alcalines (telles que le thiopental sodique).

Il n'est pas compatible avec le ketorolac trométamol, ni l'émulsion injectable de propofol.

6.3 Durée de conservation

Ampoule non ouverte : 18 mois.

Durée de conservation après dilution:

La stabilité chimique et physique de la solution diluée a été démontrée pendant 24 heures à 2-8°C et 25°C (voir rubrique 6.6).

D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture/dilution exclue le risque de contamination microbienne, le produit doit être immédiatement utilisé. S'il n'est pas immédiatement utilisé, les durées et conditions de conservation après dilution sont de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver et transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

2,5 ml, 5 ml ou 10 ml de solution en ampoule en verre incolore de type I munie d'un système d'ouverture OPC (One Point Cut).

Les ampoules sont marquées avec un anneau de couleur différente pour chaque contenance.
Cinq ampoules sous barquette PVC, dans une boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination <et manipulation>

A usage unique.

Le médicament doit être utilisé immédiatement après l'ouverture de l'ampoule.

Le médicament doit être contrôlé visuellement avant l'utilisation. Il ne doit pas être utilisé s'il présente des signes de détérioration visibles (par exemple des particules).

La dilution de Cisatracurium Kalceks, dans des seringues en polypropylène ou polycarbonate, tubulures en polyéthylène ou PVC, et poches pour perfusion en polypropylène ou PVC, est physiquement et chimiquement stable pendant au moins 24 heures à 2-8°C et 25°C à la concentration de 0,1 mg/ml dans les solutés de perfusion suivants:

- ☐ solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %),
- ☐ solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %),
- ☐ solution injectable glucosée à 40 mg/ml (4 %) et sodique à 1,8 mg/ml (0,18 %),
- ☐ solution injectable glucosée 25 mg/ml (2,5 %) sodique 4,5 mg/ml (0,45 %).

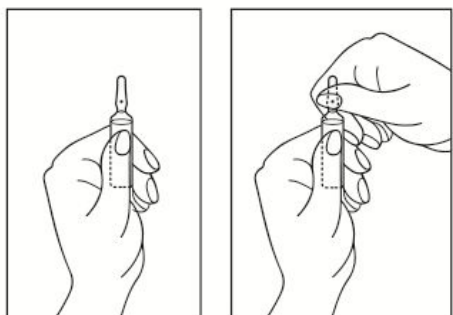
Le cisatracurium est compatible avec les produits suivants qui sont utilisés couramment en péri-opératoire (administration continue à travers une tubulure en Y): chlorhydrate d'alfentanil, dropéridol, citrate de fentanyl, chlorhydrate de midazolam, citrate de sufentanil.

Lorsque d'autres substances sont administrées dans la même tubulure ou le même cathéter que le cisatracurium, il est recommandé de rincer chaque substance avec un volume adéquat de solution intraveineuse adaptée, par exemple une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

Comme pour tous les médicaments injectés par voie intraveineuse, quand une petite veine est choisie comme site d'injection du cisatracurium, la veine doit être rincée avec une solution intraveineuse adaptée, par exemple une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

Mode d'emploi pour l'ouverture de l'ampoule

- 1) Orientez l'ampoule avec l'embout coloré vers le haut. S'il y a de la solution dans la partie supérieure de l'ampoule, tapotez doucement avec votre doigt pour faire passer toute la solution dans la partie inférieure de l'ampoule.
- 2) Utilisez vos deux mains pour ouvrir l'ampoule. Tout en maintenant la partie inférieure de l'ampoule avec une main, utilisez l'autre main pour casser la partie supérieure de l'ampoule dans la direction opposées au point coloré (voir figure ci-dessous).



Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AS KALCEKS

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

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ampoules 2,5 ml: BE544462

ampoules 5 ml: BE544471

ampoules 10 ml: BE544506

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21/08/2019

Date de dernier renouvellement : 26/01/2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 08/2024

Date d'approbation du texte : 08/2024