

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cisatracurium Kalceks 2 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml van de oplossing bevat 2 mg cisatracurium (als cisatracuriumbesilaat).

Elke 2,5 ml ampul bevat 5 mg cisatracurium.

Elke 5 ml ampul bevat 10 mg cisatracurium.

Elke 10 ml ampul bevat 20 mg of cisatracurium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.

Heldere, kleurloze of lichtgele oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

pH van oplossing is 3,0-3,8.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Cisatracurium Kalceks is geïndiceerd voor gebruik tijdens operaties en andere medische ingrepen bij volwassenen en kinderen van 1 maand en ouder. Het is ook geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen op de intensivereafdeling. Cisatracurium Kalceks kan worden toegepast als onderdeel van algehele anesthesie, of tijdens sedatie op de intensivereafdeling (IC-afdeling), om de skeletspieren te doen verslappen, endotracheale intubatie te vergemakkelijken en kunstmatige beademing mogelijk te maken.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Cisatracurium dient alleen toegediend te worden door of onder toezicht van een anesthesist of een andere arts die bekend is met het gebruik en de werking van neuromusculair blokkerende stoffen. Er dienen faciliteiten aanwezig te zijn voor endotracheale intubatie, kunstmatige beademing en adequate arteriële zuurstoftoediening.

Cisatracurium Kalceks dient niet in dezelfde injectiespuit te worden gemengd of gelijktijdig door dezelfde naald te worden toegediend als propofol injecteerbare emulsie of met alkalische oplossingen zoals natriumthiopental (zie rubriek 6.2).

Cisatracurium Kalceks bevat geen antimicrobieel conserveringsmiddel en is bedoeld voor eenmalig gebruik.

Monitoring-advies

Net als bij andere neuromusculair blokkerende middelen wordt tijdens het gebruik van cisatracurium aanbevolen de neuromusculaire functie te monitoren om de dosering per individuele patiënt vast te stellen.

### Dosering

- **Gebruik via intraveneuze bolusinjectie**

#### ***Dosering bij volwassenen***

##### Endotracheale intubatie

Bij intubatie is de aanbevolen dosis voor volwassenen 0,15 mg/kg (lichaamsgewicht). Na inductie van de anesthesie met propofol geeft deze dosis cisatracurium 120 seconden na injectie goede tot uitstekende intubatiecondities.

Hogere doseringen verkorten de tijd tot de aanvang van de neuromusculaire blokkade.

De volgende tabel vat de gemiddelde farmacodynamische parameters samen na doseringen van 0,1 tot 0,4 mg/kg (lichaamsgewicht) cisatracurium bij gezonde volwassenen die op opiaat gebaseerde anesthesie (thiopental/fentanyl/midazolam) of anesthesie met propofol hebben ondergaan.

**Tabel 1 Gemiddelde farmacodynamische parameters na verschillende doseringen cisatracurium**

Initiële dosis mg/kg (lichaamsgewicht)	Anesthesie op basis van	Tijd tot 90% T1* suppressie (minuten)	Tijd tot maximale T1* suppressie (minuten)	Tijd tot 25% spontaan T1* herstel (minuten)
0,1	Opiaat	3,4	4,8	45
0,15	Propofol	2,6	3,5	55
0,2	Opiaat	2,4	2,9	65
0,4	Opiaat	1,5	1,9	91

\* T1 “single twitch” respons alsmede de eerste component van de ‘train-of-four’ respons van de musculus adductor pollicis na supramaximale elektrische stimulatie van de nervus ulnaris.

Anesthesie met enfluraan of isofluraan kan de klinisch effectieve duur van een initiële dosis cisatracurium met 15% verlengen.

##### Onderhoud

Een neuromusculaire blokkade kan verlengd worden met een onderhoudsdosis van cisatracurium. Een dosis van 0,03 mg/kg (lichaamsgewicht) verlengt de klinisch effectieve neuromusculaire blokkade gedurende anesthesie met opiaten of propofol met ongeveer 20 minuten.

Toediening van aanvullende onderhoudsdoseringen resulteert niet in een progressieve verlenging van het effect.

##### Spontaan herstel

Zodra spontaan herstel van neuromusculaire blokkade is ingetreden, is de snelheid van het herstel onafhankelijk van de toegediende dosis cisatracurium. Gedurende anesthesie met opiaten of propofol bedraagt de mediane hersteltijd van 25 tot 75% en van 5 tot 95% respectievelijk ongeveer 13 en 30 minuten.

##### Opheffing

Het door cisatracurium veroorzaakte neuromusculaire blok kan eenvoudig worden opgeheven met een standaarddosering van cholinesteraseremmers. De gemiddelde hersteltijd van 25 tot 75% en volledig klinisch herstel (T4:T1 ratio  $\geq 0,7$ ) is respectievelijk ongeveer 4 en 9 minuten na toediening van de cholinesteraseremmer bij een gemiddeld herstel van T1 van 10%.

### ***Dosering bij pediatrische patiënten***

#### Endotracheale intubatie (pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 maand tot en met 12 jaar)

Net als bij volwassenen is de aanbevolen dosis cisatracurium bij intubatie 0,15 mg/kg (lichaamsgewicht), snel toegediend in 5 tot 10 seconden. Deze dosis geeft 120 seconden na injectie van cisatracurium goede tot uitstekende intubatiecondities. De farmacodynamische gegevens voor deze dosis worden in onderstaande tabellen weergegeven (tabel 2, tabel 3 en tabel 4).

Cisatracurium is niet bestudeerd voor intubatie bij pediatrische patiënten in ASA-klasse III-IV. Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van cisatracurium bij verlengde of grote ingrepen bij pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar.

Bij pediatrische patiënten van 1 maand tot en met 12 jaar heeft cisatracurium een kortere klinisch effectieve werkingsduur en een sneller spontaan intredend herstel dan bij volwassenen onder gelijke anesthesische condities. Kleine verschillen in het farmacodynamische profiel zijn waargenomen tussen de leeftijdsgroepen van 1 t/m 11 maanden en van 1 t/m 12 jaar. Deze verschillen staan in tabellen 2 en 3 weergegeven.

**Tabel 2     Pediatrische patiënten van 1 t/m 11 maanden**

Dosis cisatracurium mg/kg (lichaamsgewicht)	Anesthesie op basis van	Tijd tot 90% suppressie (minuten)	Tijd tot maximale suppressie (minuten)	Tijd tot 25% spontaan T1 herstel (minuten)
0,15	Halothaan	1,4	2,0	52
0,15	Opiaat	1,4	1,9	47

**Tabel 3     Pediatrische patiënten van 1 tot en met 12 jaar**

Dosis cisatracurium mg/kg (lichaamsgewicht)	Anesthesie op basis van	Tijd tot 90% suppressie (minuten)	Tijd tot maximale suppressie (minuten)	Tijd tot 25% spontaan T1 herstel (minuten)
0,15	Halothaan	2,3	3,0	43
0,15	Opiaat	2,6	3,6	38

Wanneer cisatracurium niet nodig is voor intubatie kan een dosis van minder dan 0,15 mg/kg worden gebruikt. Tabel 4 geeft de farmacodynamische parameters weer voor doseringen van 0,08 en 0,1 mg/kg voor pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 t/m 12 jaar.

**Tabel 4     Pediatrische patiënten van 2 t/m 12 jaar**

Dosis cisatracurium mg/kg (lichaamsgewicht)	Anesthesie op basis van	Tijd tot 90% suppressie (minuten)	Tijd tot maximale suppressie (minuten)	Tijd tot 25% spontaan T1 herstel (minuten)
0,08	Halothaan	1,7	2,5	31
0,1	Opiaat	1,7	2,8	28

Toediening van cisatracurium na suxamethonium is niet bestudeerd bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.5).

Het kan worden verwacht dat halothaan de klinisch effectieve duur van een dosis cisatracurium tot 20% verlengt. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van cisatracurium bij kinderen gedurende anesthesie met andere gehalogeneerde fluorkoolstofanesthetica, maar het kan worden verwacht dat deze middelen de klinisch effectieve duur van een dosis cisatracurium ook verlengen.

#### Onderhoud (pediatrische patiënten van 2 t/m 12 jaar)

Een neuromusculaire blokkade kan verlengd worden met een onderhoudsdosis van cisatracurium. Bij pediatrische patiënten van 2 t/m 12 jaar verlengt een dosis van 0,02 mg/kg (lichaamsgewicht) tijdens anesthesie met halothaan de klinisch effectieve neuromusculaire blokkade met ongeveer 9 minuten. Toediening van aanvullende onderhoudsdoseringen resulteert niet in een progressieve verlenging van het effect.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een onderhoudsdosering aan te bevelen voor pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar. Zeer beperkte gegevens afkomstig van klinisch onderzoek bij pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar, suggereren echter dat een onderhoudsdosis van 0,03 mg/kg de klinisch effectieve neuromusculaire blokkade gedurende anesthesie met opioïden tot 25 minuten kan verlengen.

#### Spontaan herstel

Zodra herstel van neuromusculaire blokkade is ingetreden, is de snelheid van het herstel onafhankelijk van de toegediende dosis cisatracurium. Gedurende anesthesie met opiaten of halothaan bedraagt de mediane hersteltijd van 25 tot 75% en van 5 tot 95% respectievelijk ongeveer 11 en 28 minuten.

#### Opheffing

Het door cisatracurium veroorzaakte neuromusculaire blok kan eenvoudig worden opgeheven met een standaarddosering van cholinesteraseremmers. De gemiddelde hersteltijd van 25 tot 75% en volledig klinisch herstel (T4:T1 ratio  $\geq 0,7$ ) is respectievelijk ongeveer 2 en 5 minuten na toediening van de cholinesteraseremmer bij een gemiddeld herstel van T1 van 13%.

- **Gebruik via intraveneuze infusie**

#### ***Dosering bij volwassenen en kinderen van 2 t/m 12 jaar***

De neuromusculaire blokkade kan gehandhaafd worden door infusie van Cisatracurium Kalceks. Zodra er tekenen van spontaan herstel optreden, is een initiële infusiesnelheid van 3 microgram/kg (lichaamsgewicht)/min (0,18 mg/kg/u) aanbevolen om de suppressie van T1 met 89 tot 99% te herstellen. Na een initiële periode van stabilisatie van de neuromusculaire blokkade zou bij de meeste patiënten een infusiesnelheid van 1 tot 2 microgram/kg (lichaamsgewicht)/min (0,06 tot 0,12 mg/kg/u) moeten volstaan om de blokkade in dit bereik te handhaven.

Wanneer cisatracurium samen met anesthesie op basis van isofluraan of enfluraan wordt toegediend, kan het noodzakelijk zijn om de infusiesnelheid met maximaal 40% te verlagen (zie rubriek 4.5).

De infusiesnelheid is afhankelijk van de concentratie cisatracurium in de infusieoplossing, de gewenste mate van neuromusculaire blokkade en het lichaamsgewicht van de patiënt. Onderstaande tabel geeft richtlijnen voor de infusie van onverdund Cisatracurium Kalceks 2 mg/ml oplossing voor injectie/infusie.

#### **Tabel 5 Infusiesnelheid van Cisatracurium Kalceks 2 mg/ml**

Lichaamsgewicht patiënt (kg)	Dosis (µg/kg/min)				Infusie- snelheid
	1,0	1,5	2,0	3,0	
20	0,6	0,9	1,2	1,8	ml/uur
70	2,1	3,2	4,2	6,3	ml/uur
100	3,0	4,5	6,0	9,0	ml/uur

Een constante snelheid van de continue infusie gaat niet gepaard met een progressieve toename of afname van het neuromusculair blokkerende effect.

Na afloop van de infusie treedt spontaan herstel van de neuromusculaire blokkade in met een snelheid die vergelijkbaar is met het spontane herstel na toediening van een enkelvoudige bolusinjectie.

- **Dosering bij patiënten op de intensivereafdeling (IC)**

Cisatracurium kan via een bolusdosis en/of bolusinfusie worden toegediend aan volwassen patiënten op de IC-afdeling.

Een initiële infusiesnelheid van cisatracurium van 3 microgram/kg (lichaamsgewicht)/min (0,18 mg/kg/u) is aanbevolen voor volwassen patiënten op de IC-afdeling. De vereiste dosis kan sterk verschillen tussen patiënten en kan in de loop van tijd toe- of afnemen. In klinisch onderzoek werd een gemiddelde infusiesnelheid van 3 microgram/kg/min gebruikt [bereik: van 0,5 tot 10,2 microgram/kg (lichaamsgewicht)/min (0,03 tot 0,6 mg/kg/u)].

Bij patiënten op de IC-afdeling bedroeg de mediane tijd tot volledig spontaan herstel na langdurige (tot 6 dagen) infusie met cisatracurium ongeveer 50 minuten.

Het herstelprofiel na infusie van cisatracurium bij patiënten op de IC-afdeling is onafhankelijk van de duur van de infusie.

### **Bijzondere patiëntencategorieën**

#### ***Dosering bij ouderen***

Bij ouderen is een aanpassing van de dosering niet noodzakelijk. Bij deze patiënten werd een farmacodynamisch profiel van cisatracurium waargenomen dat vergelijkbaar is met dat bij jongvolwassen patiënten, maar net als bij andere neuromusculair blokkerende middelen kan een vertraagde werking optreden.

#### ***Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie***

Bij patiënten met nierfalen is een aanpassing van de dosering niet noodzakelijk. Bij deze patiënten werd een farmacodynamisch profiel van cisatracurium waargenomen dat vergelijkbaar is met dat bij patiënten met een normale nierfunctie, maar het zou iets langzamer kunnen intreden.

#### ***Dosering bij patiënten met leverinsufficiëntie***

Bij patiënten met een terminale leverziekte is een aanpassing van de dosering niet noodzakelijk. Bij deze patiënten werd een farmacodynamisch profiel van cisatracurium waargenomen dat vergelijkbaar is met dat bij patiënten met een normale leverfunctie, maar het zou iets sneller kunnen intreden.

#### ***Dosering bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening***

Wanneer cisatracurium werd toegediend via een snelle bolusinjectie (in 5 tot 10 seconden) bij volwassen patiënten met een ernstige cardiovasculaire aandoening (New York Heart Association Klasse I-III) die bypasschirurgie ondergingen, ging dit niet gepaard met significante cardiovasculaire effecten bij elk van de bestudeerde doseringen (tot en met 0,4 mg/kg (8x ED<sub>95</sub>). Er zijn echter beperkte gegevens voor doseringen hoger dan 0,3 mg/kg bij deze patiëntenpopulatie. Cisatracurium is niet onderzocht bij kinderen die een hartoperatie ondergaan.

### ***Dosering bij neonaten (jonger dan 1 maand)***

Het gebruik van cisatracurium wordt bij neonaten niet aanbevolen, aangezien het bij deze patiëntenpopulatie niet is bestudeerd.

### **Wijze van toediening**

Voor intraveneus gebruik.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan de toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor cisatracurium, atracurium of benzeensulfonzuur.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### *Productspecifieke informatie*

Cisatracurium verlamt de ademhalingsspieren en de skeletspieren, maar heeft geen bekend effect op het bewustzijn of de pijndrempel. Cisatracurium dient alleen toegediend te worden door of onder toezicht van een anesthesist of een andere arts die bekend is met het gebruik en de werking van neuromusculair blokkerende stoffen. Er dienen faciliteiten aanwezig te zijn voor endotracheale intubatie, kunstmatige beademing en adequate arteriële zuurstoftoediening.

Omdat er een grote kruisgevoeligheid (meer dan 50%) tussen neuromusculair blokkerende stoffen is gemeld, is voorzichtigheid geboden bij toediening van cisatracurium aan patiënten die in het verleden overgevoelig bleken te zijn voor andere neuromusculair blokkerende stoffen (zie rubriek 4.3.).

Cisatracurium heeft geen significante vagus- of ganglionblokkerende eigenschappen. Hierdoor heeft cisatracurium geen klinisch significant effect op de hartfrequentie en zal het de bradycardie die ontstaat als gevolg van veel anesthetica of door vagale stimulatie tijdens een operatieve ingreep, niet tegengaan.

Patiënten met myasthenia gravis en andere vormen van neuromusculaire aandoeningen vertonen een sterk toegenomen gevoeligheid voor niet-depolariserende blokkerende middelen. Bij deze patiënten wordt een aanvangsdosis van niet meer dan 0,02 mg/kg aanbevolen.

Ernstige verstoringen van het zuur-base-evenwicht en/of de elektrolytenbalans kunnen de gevoeligheid van patiënten voor neuromusculair blokkerende middelen zowel verhogen als verlagen.

Er is geen informatie over het gebruik van cisatracurium bij neonaten jonger dan 1 maand, omdat er bij deze patiëntenpopulatie geen onderzoek naar is verricht.

Er is geen onderzoek verricht naar cisatracurium bij patiënten met een voorgeschiedenis van maligne hyperthermie. Onderzoek bij varkens gevoelig voor maligne hyperthermie heeft aangetoond dat cisatracurium geen aanleiding geeft tot dit syndroom.

Er is geen onderzoek verricht naar cisatracurium bij patiënten die een operatieve ingreep ondergaan met geïnduceerde hypothermie (25 tot 28°C). Net als bij andere neuromusculair blokkerende middelen kan men verwachten dat de infusiesnelheid die nodig is om voldoende ontspanning voor een operatieve ingreep te handhaven onder deze omstandigheden significant lager is.

Er is geen onderzoek verricht naar cisatracurium bij patiënten met brandwonden. Net als bij andere niet-depolariserende neuromusculair blokkerende middelen, moet men wanneer cisatracurium bij deze patiënten wordt toegediend, rekening houden met de mogelijkheid dat de dosis verhoogd moet worden en dat de werkingsduur korter kan zijn.

Cisatracurium Kalceks is hypotoon en mag niet worden toegediend via een infusielijn voor bloedtransfusie.

#### *Patiënten op de intensievecareafdeling (IC)*

Bij toediening van hoge doseringen aan laboratoriumdieren veroorzaakte laudanosine, een metabooliet van cisatracurium en atracurium, voorbijgaande hypotensie en bij sommige diersoorten hersenstimulerende effecten. Bij de meest gevoelige diersoorten traden deze effecten op bij laudanosine plasmaconcentraties die vergelijkbaar zijn met de concentraties die werden waargenomen bij sommige patiënten op de IC-afdeling na langdurige infusie met atracurium.

Net zoals de vereiste infusiesnelheid bij cisatracurium lager is, bedragen de laudanosineplasmaconcentraties ongeveer een derde van die na infusie met atracurium.

Insulten zijn zelden gemeld bij patiënten op de IC-afdeling die atracurium en andere middelen kregen toegediend. Deze patiënten hadden doorgaans een of meer medische aandoeningen waardoor ze ontvankelijk waren voor insulten (bijvoorbeeld craniaal trauma, hypoxische encefalopathie, hersenoedeem, virale encefalitis, uremie). Er is geen causaal verband met laudanosine aangetoond.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Van veel geneesmiddelen is aangetoond dat ze de intensiteit en/of de duur van de werking van niet-depolariserende neuromusculair blokkerende stoffen beïnvloeden, waaronder de volgende middelen:

##### *Versterkt effect:*

- door anesthetica zoals enfluraan, isofluraan, halothaan (zie rubriek 4.2) en ketamine;
- door andere niet-depolariserende neuromusculair blokkerende middelen;
- door andere geneesmiddelen zoals antibiotica (waaronder aminoglycosiden, polymyxinen, spectinomycine, tetracyclines, lincomycine en clindamycine);
- antiaritmica (waaronder propranolol, calciumkanaalblockers, lidocaïne, procainamide en kinidine);
- diuretica (waaronder furosemide en mogelijk thiaziden, mannitol en acetazolamide);
- magnesium- en lithiumzouten;
- ganglionblockers (trimetafan, hexamethonium).

In zeldzame gevallen kunnen bepaalde geneesmiddelen latent aanwezige myasthenia gravis verergeren of aan het licht brengen of een myasthenisch syndroom induceren; dit zou kunnen leiden tot een verhoogde gevoeligheid voor niet-depolariserende neuromusculair blokkerende middelen. Dergelijke middelen zijn onder meer verschillende antibiotica, bètablokkers (propranolol, oxprenolol), antiaritmica (procainamide, kinidine), antireumatica (chloroquine, D-penicillamine), trimetafan, chloorpromazine, steroïden, fenytoïne en lithium.

Toediening van suxamethonium om de effecten van niet-depolariserende neuromusculair blokkerende middelen te verlengen, kan leiden tot een verlengde en complexe blokkade die mogelijk moeilijk op te heffen is met cholinesteraseremmers.

##### *Verminderd effect:*

Een verminderd effect wordt waargenomen bij patiënten die voorafgaand langdurig met fenytoïne of carbamazepine zijn behandeld.

Behandeling met cholinesteraseremmers, die vaak gebruikt worden bij de ziekte van Alzheimer (bijv. donepezil), kan de duur en de intensiteit van het neuromusculaire blok door cisatracurium verminderen.

*Geen effect:*

Voorafgaande toediening van suxamethonium heeft geen effect op de werkingsduur van de neuromusculaire blokkade na bolusdosering van cisatracurium, noch op de vereiste infusiesnelheid.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van cisatracurium bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd met betrekking tot effecten op zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling en de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Het potentiële gevaar voor de mens is onbekend. Cisatracurium Kalceks mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

##### Borstvoeding

Het is onbekend of cisatracurium of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Gezien de korte halfwaardetijd, wordt echter geen invloed op zuigelingen verwacht indien de moeder de borstvoeding hervat nadat de effecten van de stof zijn uitgewerkt. Uit voorzorg dient de borstvoeding te worden stopgezet tijdens de behandeling en wordt de moeder aangeraden zich van de volgende borstvoeding te onthouden gedurende vijf eliminatiehalfwaardetijden van cisatracurium, d.w.z. gedurende ongeveer 3 uur na de laatste dosis of het einde van de infusie van cisatracurium.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsstudies uitgevoerd.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Deze waarschuwing is niet relevant voor het gebruik van cisatracurium. Cisatracurium zal altijd worden gebruikt in combinatie met een algemeen anestheticum en daarom zijn de gebruikelijke waarschuwingen met betrekking tot de uitvoering van taken na algemene anesthesie van toepassing.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De volgende conventie wordt gebruikt voor de indeling in frequentie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

##### *Immuunsysteemaandoeningen*

Zeer zelden: Anafylactische reacties, anafylactische shock

Anafylactische reacties in variërende mate van ernst, inclusief anafylactische shock, zijn waargenomen na toediening van neuromusculair blokkerende middelen. Zeer zelden zijn ernstige anafylactische reacties gemeld bij patiënten die cisatracurium samen met één of meer anesthetica kregen toegediend.

##### *Hartaandoeningen*

Vaak: Bradycardie

##### *Bloedvataandoeningen*

Vaak: Hypotensie

Soms: Flushing van de huid

### *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Soms: Bronchospasme

### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

Soms: Rash

### *Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen*

Zeer zelden: Myopathie, spierzwakte

Er zijn enkele meldingen van spierzwakte en/of myopathie na langdurig gebruik van spierrelaxantia bij ernstig zieke patiënten op de intensivereafdeling. De meeste patiënten kregen gelijktijdig corticosteroiden toegediend. Deze gevallen zijn zelden in associatie met cisatracurium gemeld en een causaal verband is niet vastgesteld.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten [www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9 Overdosering**

### *Symptomen en verschijnselen*

Langdurige verlamming van de spieren en de gevolgen daarvan worden beschouwd als de belangrijkste tekenen van overdosering met cisatracurium.

### *Behandeling*

Het is van essentieel belang om de kunstmatige beademing en de arteriële zuurstoftoediening te handhaven totdat de spontane ademhaling voldoende is hersteld. Volledige verdoving is noodzakelijk, aangezien het bewustzijn niet wordt verminderd door cisatracurium. Zodra er tekenen van spontaan herstel optreden, kan dit versneld worden door toediening van cholinesteraseremmers.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: spierrelaxantia, perifeer werkende middelen; andere kwaternaire ammoniumverbindingen, ATC-code: M03AC11

Cisatracurium is een niet-depolariserend skeletspierrelaxerend benzyloquinolinium met een middellange werkingsduur, voor intraveneuze toediening.

### Werkingsmechanisme

Klinisch onderzoek bij de mens heeft aangetoond dat cisatracurium niet gepaard gaat met dosisafhankelijke histamine-afgifte, zelfs bij doseringen tot en met 8 x ED<sub>95</sub>.

Cisatracurium bindt aan de cholinerge receptoren op de motorische eindplaat en neutraliseert aldus de werking van acetylcholine, wat leidt tot een competitieve blokkade van de neuromusculaire overgang. Deze werking wordt snel opgeheven door cholinesteraseremmers zoals neostigmine of edrofonium.

De ED<sub>95</sub> (de dosis vereist voor 95% onderdrukking van de 'twitch' respons van de musculus adductor pollicis voor stimulatie van de nervus ulnaris) van cisatracurium wordt geschat op 0,05 mg/kg lichaamsgewicht tijdens anesthesie met opiaten (thiopental/fentanyl/midazolam).

De ED<sub>95</sub> van cisatracurium bij kinderen onder anesthesie met halothaan is 0,04 mg/kg.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Biotransformatie/eliminatie

Cisatracurium wordt in het lichaam bij fysiologische pH en temperatuur afgebroken volgens de Hofmann-eliminatie (een chemisch proces) waarbij de metabolieten laudanosine en een monoquaternair acrylaat worden gevormd. Het monoquaternair acrylaat wordt gehydrolyseerd door niet-specifieke plasma-esterasen tot de metaboliet monoquaternair alcohol. De eliminatie van cisatracurium is voornamelijk orgaan-afhankelijk, maar de lever en de nieren zijn de primaire eliminatieroutes voor de klaring van de metabolieten.

Deze metabolieten bezitten geen neuromusculair blokkerende eigenschappen.

### Farmacokinetiek bij volwassen patiënten

De niet-compartimentele farmacokinetiek van cisatracurium is onafhankelijk van de bestudeerde doseringen (0,1 tot 0,2 mg/kg, dus 2 tot 4x ED<sub>95</sub>).

Farmacokinetische modellen van de populatie bevestigen dit en breiden deze bevindingen uit tot 0,4 mg/kg (8 x ED<sub>95</sub>). De farmacokinetische parameters na toediening van 0,1 en 0,2 mg/kg cisatracurium bij gezonde volwassenen die een operatie hebben ondergaan, zijn in onderstaande tabel weergegeven.

Parameter	Gemiddelde waarden
Klaring	4,7 tot 5,7 ml/min/kg
Verdelingsvolume bij steady state	121 tot 161 ml/kg
Eliminatiehalfwaardetijd	22 tot 29 min

### Farmacokinetiek bij oudere patiënten

Er zijn geen klinisch belangrijke verschillen aangetoond in de farmacokinetiek van cisatracurium tussen ouderen en jonge volwassen patiënten. Het herstelprofiel is eveneens onveranderd.

### Farmacokinetiek bij patiënten met nier-/leverinsufficiëntie

Er zijn geen klinisch belangrijke verschillen in de farmacokinetiek van cisatracurium tussen patiënten met terminaal nierfalen of terminaal leverfalen en gezonde volwassen patiënten. Het herstelprofiel is ook onveranderd.

### Farmacokinetiek tijdens infusies

De farmacokinetiek van cisatracurium na infusies met cisatracurium is vergelijkbaar met de farmacokinetiek na een enkelvoudige bolusinjectie. Het herstelprofiel na infusie met cisatracurium is onafhankelijk van de duur van de infusie en is vergelijkbaar met het herstelprofiel na een enkelvoudige bolusinjectie.

### Farmacokinetiek bij patiënten op de intensivereafdeling (IC)

De farmacokinetiek van cisatracurium bij patiënten op de IC-afdeling die langdurig infusies kregen toegediend, is vergelijkbaar met de farmacokinetiek bij gezonde volwassen patiënten die tijdens een operatieve ingreep infusies of een enkelvoudige bolusinjectie kregen toegediend. Het herstelprofiel na infusie van cisatracurium bij patiënten op de IC-afdeling is onafhankelijk van de duur van de infusie. De metabolietenconcentratie is hoger bij patiënten op de IC-afdeling met een abnormale nier- en/of leverfunctie (zie rubriek 4.4). Deze metabolieten leveren geen bijdrage aan de neuromusculaire blokkade.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

### Acute toxiciteit

Voor symptomen van toxiciteit, zie rubriek 4.9.

### Subacute toxiciteit

Studies met herhaalde toediening van cisatracurium gedurende 3 weken bij honden en apen lieten geen specifieke toxiciteitseffecten zien.

### Mutageniciteit

In een in-vitro microbiële mutageniteitsstudie vertoonde cisatracurium geen mutagene effecten tot concentraties van 5000 µg per voedingsbodem.

In een in-vivo cytogenetische studie bij ratten werden geen significante chromosomale afwijkingen gezien bij s.c. doseringen tot 4 mg/kg. In een in-vitro mutageniteitsstudie met lymfoomcellen van muizen veroorzaakte cisatracurium mutagene effecten bij concentraties van 40 µg/ml en hoger. De klinische relevantie van één positieve mutagene reactie voor een geneesmiddel dat infrequent en/of kort wordt toegepast, is discutabel.

### Carcinogeniciteit

Carcinogeniteitstudies zijn niet uitgevoerd.

### Reproductieve toxicologie

Er zijn geen vruchtbaarheidsstudies uitgevoerd. Vruchtbaarheidsstudies bij ratten hebben geen nadelige effecten van cisatracurium op de foetale ontwikkeling laten zien.

### Lokale tolerantie

Studies bij konijnen toonden aan dat cisatracurium na intra-arteriële toediening goed wordt verdragen en geen geneesmiddelgerelateerde effecten veroorzaakt.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Benzeensulfonzuur (voor pH-aanpassing)

Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet worden vermengd met andere geneesmiddelen dan de geneesmiddelen die worden vermeld in rubriek 6.6.

Aangezien cisatracurium alleen stabiel is in zure oplossingen dient het niet met alkalische oplossingen (bijv. thiopentalnatrium) in dezelfde injectiespuit te worden gemengd of hiermee gelijktijdig door dezelfde naald te worden toegediend.

Het is niet verenigbaar met ketorolac trometamol of propofol injecteerbare emulsie.

### **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopende ampul: 18 maanden.

Houdbaarheid na verdunning:

Chemische en fysische stabiliteit in gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2-8 °C en bij 25 °C (zie rubriek 6.6).

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het middel onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de wijze van openen/verdunding geen risico op microbiële besmetting inhoudt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en -omstandigheden.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunding, zie rubriek 6.3.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

2,5 ml, 5 ml of 10 ml oplossing in 'one point cut'-ampullen van kleurloos type I-glas.  
De ampullen zijn gemarkeerd met een specifieke kleurringcode voor elke hoeveelheid.  
Vijf ampullen zijn verpakt in een PVC liner. De liner is verpakt in een kartonnen doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Het geneesmiddel dient direct na het openen van de ampul te worden gebruikt.

Het geneesmiddel moet vóór gebruik visueel worden geïnspecteerd. Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt als er zichtbare tekenen van bederf zijn (bijv. deeltjes).

Na verdunding is Cisatracurium Kalceks fysisch en chemisch stabiel gedurende ten minste 24 uur bij 2-8°C en 25°C in een concentratie van 0,1 mg/ml in de volgende infusie-vloeistoffen bij contact met polypropyleen of polycarbonaat spuiten, polyethyleen of PVC-slangen en polypropyleen of PVC-infusiezakken:

- natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie;
- glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie;
- natriumchloride 1,8 mg/ml (0,18 %) en glucose 40 mg/ml (4 %) oplossing voor injectie;
- natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45 %) en glucose 25 mg/ml (2,5 %) oplossing voor injectie;

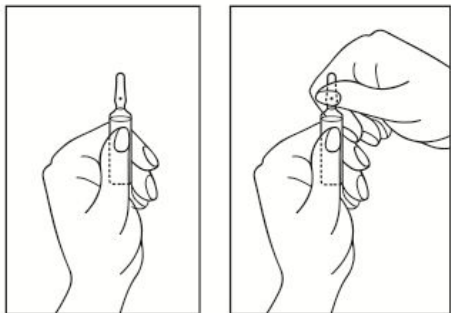
Cisatracurium is verenigbaar met de volgende algemeen gebruikte peri-operatieve geneesmiddelen, indien gemengd onder omstandigheden die vergelijkbaar zijn met toediening via een lopend intraveneus infuus door een injectiepoort met een Y-connectie: alfentanilhydrochloride, droperidol, fentanylcitraat, midazolamhydrochloride en sufentanilcitraat.

Wanneer andere middelen via dezelfde naald of canule worden toegediend als cisatracurium, is het aanbevolen om ieder geneesmiddel afzonderlijk door te spoelen met een voldoende hoeveelheid van een geschikte intraveneuze vloeistof, bijv. natriumchloride 9 mg/ml oplossing (0,9%) oplossing voor injectie.

Net als bij andere geneesmiddelen die intraveneus worden toegediend in een kleine vene, moet cisatracurium worden doorgespoeld met een geschikte intraveneuze vloeistof, bijv. natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Instructies voor het openen van de ampul:

- 1) Houd de ampul met de gekleurde stip naar boven gericht. Als er oplossing in het bovenste deel van de ampul zit, tik dan zachtjes met uw vinger om alle oplossing naar het onderste deel van de ampul te krijgen.
- 2) Gebruik beide handen om de ampul te openen: terwijl u het onderste gedeelte van de ampul in de ene hand houdt, gebruikt u de andere hand om het bovenste gedeelte van de ampul af te breken in de tegenovergestelde richting van de gekleurde stip (zie afbeeldingen hieronder).



Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AS KALCEKS

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

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

ampullen 2,5 ml: BE544462

ampullen 5 ml: BE544471

ampullen 10 ml: BE544506

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21/08/2019

Datum van laatste verlenging: 26/01/2024

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van herziening van de tekst: 08/2024

Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2024