

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cisatracurium Fresenius Kabi 2 mg/ml solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution injectable/pour perfusion contient 2,68 mg de bésilate de cisatracurium, équivalent à 2 mg de cisatracurium.

1 ampoule de 2,5 ml solution injectable/pour perfusion contient 6,7 mg de bésilate de cisatracurium, équivalent à 5 mg de cisatracurium.

1 ampoule de 5 ml solution injectable/pour perfusion contient 13,4 mg de bésilate de cisatracurium, équivalent à 10 mg de cisatracurium.

1 ampoule de 10 ml solution injectable/pour perfusion contient 26,8 mg de bésilate de cisatracurium, équivalent à 20 mg de cisatracurium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion (Injection ou Perfusion)

Solution limpide incolore à jaune pâle ou jaune verdâtre de pH 3,0 à 3,8.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Cisatracurium Fresenius Kabi est indiqué durant des procédures chirurgicales et d'autres procédures chez l'adulte et l'enfant à partir d'un mois. Cisatracurium Fresenius Kabi est aussi indiqué chez les adultes nécessitant des soins intensifs. Il peut être utilisé en complément d'une anesthésie générale ou pour sédation en unité de soins intensifs (USI) afin de relaxer les muscles squelettiques et de faciliter l'intubation endotrachéale et la ventilation mécanique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Cisatracurium Fresenius Kabi doit être uniquement administré par un anesthésiste ou un autre clinicien expérimenté dans le domaine de l'utilisation et de l'action des curarisants, ou sous son contrôle. Le matériel pour intubation trachéale et entretien de la ventilation et de l'oxygénation artérielle adéquate doit être disponible. Il est recommandé de surveiller la fonction neuromusculaire durant l'administration de Cisatracurium Fresenius Kabi afin d'individualiser les besoins posologiques.

Posologie

- Administration par injection intraveineuse en bolus

Posologie chez l'adulte

Intubation endotrachéale

La dose recommandée de cisatracurium pour une intubation chez l'adulte est de 0,15 mg/kg de poids corporel. L'intubation peut être effectuée 120 secondes après l'administration de Cisatracurium Fresenius Kabi, à la suite de l'induction de l'anesthésie par le propofol.

Des doses plus élevées raccourcissent le délai d'obtention du bloc neuromusculaire.

Le tableau ci-dessous résume les données pharmacodynamiques moyennes à la suite de l'administration de doses de 0,1 à 0,4 mg/kg de cisatracurium chez des sujets sains adultes au cours d'une anesthésie au moyen d'un opiacé (thiopental/fentanyl/midazolam) ou de propofol.

Dose initiale de cisatracurium (mg/kg)	Anesthésique	Temps jusqu'à suppression de 90% de T1* (min)	Temps jusqu'à suppression maximale de T1* (min)	Temps jusqu'à récupération spontanée de 25% de T1*
0,1	Opiacé	3,4	4,8	45
0,15	Propofol	2,6	3,5	55
0,2	Opiacé	2,4	2,9	65
0,4	Opiacé	1,5	1,9	91

* T₁ : secousse simple ainsi que première composante d'une réponse au train-de-quatre du muscle adducteur du pouce après stimulation électrique supramaximale du nerf cubital.

Une anesthésie à l'enflurane ou à l'isoflurane peut prolonger jusqu'à 15% la durée d'action effective 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 au moyen d'un opiacé ou de propofol procure environ 20 minutes de curarisation supplémentaire cliniquement efficace. Des doses successives supplémentaires n'induisent pas d'accumulation de l'effet de curarisation.

Récupération spontanée

À partir de l'apparition de signes de récupération spontanée du bloc neuromusculaire, le temps jusqu'à la disparition totale de l'effet est indépendant de la dose de cisatracurium administrée. Au cours d'une anesthésie au moyen d'un opiacé ou de propofol, les délais moyens de récupération de 25 à 75% et de 5 à 95% sont respectivement d'environ 13 et 30 minutes.

Antagonisation

Le bloc neuromusculaire induit par le cisatracurium est facilement levé par l'administration de doses standards d'une anticholinestérase. Après l'administration de l'anticholinestérase à une récupération moyenne de 10% de T₁, les délais moyens de récupération de 25 à 75% et jusqu'à la récupération clinique complète (rapport T₄/T₁ ≥ 0,7) sont respectivement d'environ 4 et 9 minutes.

Posologies pédiatriques :

Intubation endotrachéale (enfants âgés d'un mois à douze ans)

Comme chez l'adulte, la dose recommandée de cisatracurium pour une intubation est de 0,15 mg/kg de poids corporel administrés rapidement en 5 à 10 secondes. L'intubation peut être effectuée 120 secondes après l'administration du cisatracurium.

Les tableaux ci-dessous donnent des données pharmacodynamiques pour cette dose

Le cisatracurium n'a pas été étudié dans le cadre de l'intubation chez les enfants des classes ASA III et IV. Les données disponibles sur l'utilisation du 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, la durée de l'action clinique du cisatracurium est plus courte et le profil de récupération spontanée est plus rapide que ceux observés chez l'adulte dans des conditions anesthésiques similaires. De discrètes différences du profil pharmacodynamique ont été observées entre des enfants âgés de 1 à 11 mois et de 1 à 12 ans et sont résumées aux tableaux ci-dessous.

Enfants âgés de 1 à 11 mois

Dose de cisatracurium en mg/kg de poids corporel	Anesthésique	Temps jusqu'à suppression de 90% de T1 (min)	Temps jusqu'à suppression maximale de T1 (min)	Temps jusqu'à récupération spontanée de 25% de T1 (min)
0,15	Halothane	1,4	2,0	52
0,15	Opiacé	1,4	1,9	47

Enfants âgés de 1 à 12 ans

Dose de cisatracurium en mg/kg de poids corporel	Anesthésique	Temps jusqu'à 90% de suppression de T1 (min)	Temps jusqu'à suppression maximale de T1 (min)	Temps jusqu'à récupération spontanée de 25% de T1 (min)
0,15	Halothane	2,3	3,0	43
0,15	Opiacé	2,6	3,6	38

Quand le cisatracurium n'est pas requis pour l'intubation, une dose inférieure à 0,15 mg/kg peut être administrée. Les données pharmacodynamiques pour les doses de 0,08 et 0,1 mg/kg chez les enfants âgés de 2 à 12 ans sont présentées au tableau ci-dessous.

Dose de cisatracurium en mg/kg de poids corporel	Anesthésique	Temps jusqu'à 90% de T1 (min)	Temps jusqu'à suppression maximale de T1 (min)	Temps jusqu'à récupération spontanée de 25% de T1 (min)
0,08	Halothane	1,7	2,5	31
0,1	Opiacé	1,7	2,8	28

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

L'halothane peut prolonger jusqu'à 20% la durée d'action effective d'une dose de cisatracurium. Aucune information n'est disponible sur l'utilisation du cisatracurium chez l'enfant au cours d'une anesthésie au moyen d'autres anesthésiques fluorocarbonés halogénés. Ces agents devraient cependant également prolonger la durée d'action effective d'une dose de cisatracurium.

Entretien (enfants âgés 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 de curarisation supplémentaire cliniquement efficace. Des doses successives supplémentaires n'induisent pas d'accumulation de l'effet de curarisation. Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander une posologie d'entretien chez l'enfant de moins de deux ans. Des données très limitées issues d'études cliniques chez des enfants de moins de deux ans suggèrent cependant qu'une dose d'entretien de 0,03 mg/kg durant une anesthésie au moyen d'un opiacé peut prolonger jusqu'à 25 minutes la durée de la curarisation cliniquement efficace.

Récupération spontanée

À partir de l'apparition de signes de récupération spontanée du bloc neuromusculaire, le temps jusqu'à la disparition totale de l'effet est indépendant de la dose de cisatracurium administrée. Au cours d'une anesthésie au moyen d'un opiacé ou de propofol, les délais moyens de récupération de 25 à 75% et de 5 à 95% sont d'environ respectivement 11 et 28 minutes.

Antagonisation

Le bloc neuromusculaire induit par le cisatracurium est facilement levé par l'administration de doses standards d'une anticholinestérase. Après l'administration de l'anticholinestérase à une récupération moyenne de 13% de T1, les délais moyens de récupération de 25 à 75% et jusqu'à la récupération clinique complète (rapport $T_4/T_1 \geq 0,7$) sont respectivement d'environ 2 et 5 minutes.

- Administration par perfusion intraveineuse

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

L'entretien du bloc neuromusculaire est obtenu par perfusion de Cisatracurium Fresenius Kabi. À la suite de l'apparition de signes de récupération spontanée, un débit de perfusion initial de 3 µg/kg/min (0,18 mg/kg/h) est recommandé pour la restauration de 89 à 99% de la suppression de T1. Après une période initiale de stabilisation du bloc neuromusculaire, un débit de perfusion de 1 à 2 µg/kg de poids corporel par minute (0,06 à 0,12 mg/kg/h) semble adéquat pour le maintien du bloc neuromusculaire dans cette étendue 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'une anesthésie à l'isoflurane ou à l'enflurane (voir rubrique 4.5).
Le débit de perfusion dépend de la concentration de cisatracurium dans la solution pour perfusion, du degré de bloc neuromusculaire souhaité et du poids du patient.
Le tableau ci-dessous indique les modalités de perfusion de Cisatracurium Fresenius Kabi non dilué.

Débit de perfusion de Cisatracurium Fresenius Kabi

Poids du patient (kg)	Dose ($\mu\text{g/kg/min}$)				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

Une perfusion continue de cisatracurium à débit constant n'induit pas d'augmentation ou de diminution progressive de l'effet de curarisation.

À la suite de l'arrêt de la perfusion, la récupération spontanée du bloc neuromusculaire se produit à une vitesse similaire à celle suivant l'administration d'un bolus unique.

- Administration par injection intraveineuse en bolus et/ou par perfusion intraveineuse

Posologie chez l'adulte

Unité de soins intensifs (USI) patients

Cisatracurium Fresenius Kabi peut être administré par injection en bolus et/ou par perfusion chez les patients adultes en USI.

Un débit initial de perfusion de 3 $\mu\text{g/kg/min}$ (0,18 mg/kg/h) est recommandé chez les patients adultes en USI. Les besoins posologiques peuvent fortement varier d'un patient à un autre et augmenter ou diminuer au cours du temps. Le débit moyen de perfusion a été de 3 $\mu\text{g/kg/min}$ (extrêmes : 0,5 et 10,2 $\mu\text{g/kg/min}$ [0,03 à 0,6 mg/kg/h]) lors des études cliniques.

Le délai moyen de récupération spontanée totale à la suite d'une perfusion à long terme (jusqu'à six jours) de cisatracurium a été d'environ 50 minutes chez des patients en USI.

Le profil de récupération à la suite d'une perfusion de cisatracurium chez les patients en USI dépend de la durée de la perfusion.

Populations particulières

Posologie chez les patients âgés

Aucune modification de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés. Chez ces patients, le profil pharmacodynamique est similaire à celui observé chez les patients adultes jeunes, mais, comme pour les autres curares, le délai d'action pourrait être plus long.

Posologie chez l'insuffisant rénal

Aucune modification de la posologie n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal.

Chez ces patients, le profil pharmacodynamique est similaire à celui observé chez les patients dont la fonction rénale est normale, mais le délai d'action pourrait être plus long.

Posologie chez l'insuffisant hépatique

Aucune modification de la posologie n'est nécessaire chez l'insuffisant hépatique au stade terminal. Chez ces patients, le profil pharmacodynamique est similaire à celui observé chez les patients dont la fonction hépatique est normale, mais le délai d'action pourrait être légèrement plus court.

Posologie chez les patients présentant une affection cardiovasculaire

L'administration du cisatracurium par injection en bolus rapide (en 5 à 10 secondes) n'a pas provoqué d'effet cardiovasculaire cliniquement significatif à toutes les doses étudiées (maximale : 0,4 mg/kg [8 fois la DE95]) chez des patients adultes présentant une affection cardiovasculaire sévère (classe I à III de la New York Heart Association) et faisant l'objet d'une intervention pour pontage coronarien. Les données sur les doses supérieures à 0,3 mg/kg sont cependant limitées dans cette population de patients.

Le cisatracurium n'a pas été étudié lors d'interventions de chirurgie cardiaque chez l'enfant.

Population pédiatrique Posologie chez le nouveau-né (moins d'un mois)

L'administration du cisatracurium n'est pas recommandée chez le nouveau-né car elle n'a pas été étudiée dans cette population de patients.

Mode d'administration

Cisatracurium Fresenius Kabi est pour administration intraveineuse.

Cisatracurium Fresenius Kabi ne contient aucun conservateur antimicrobien et est conçu pour administration en dose unique.

Le produit doit être inspecté visuellement avant emploi. La solution ne doit être utilisée que si elle est limpide et incolore ou quasiment incolore jusqu'à légèrement jaune/jaune verdâtre et pratiquement dépourvue de particules, et si le récipient n'est pas endommagé. Le produit doit être éliminé si son aspect visuel a changé ou si son récipient est endommagé.

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.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Précautions spécifiques au produit

Le cisatracurium paralyse les muscles respiratoires ainsi que les autres muscles squelettiques mais n'exerce aucun effet connu sur la vigilance ou le seuil algique.

Le cisatracurium doit être administré avec prudence aux patients qui ont présenté une hypersensibilité à d'autres curares, car un taux élevé de sensibilité croisée (plus de 50%) a été rapporté entre les curares.

Le cisatracurium ne possède pas de propriétés vagolytiques ou ganglioplégiques significatives. En conséquence, il n'exerce aucun effet significatif sur la fréquence cardiaque et ne s'oppose pas à la bradycardie induite par de nombreux anesthésiques ou par stimulation vagale au cours d'une intervention chirurgicale.

La sensibilité à des curares non dépolarisants a été fortement accrue chez des patients présentant une myasthénie ou d'autres formes d'affections neuromusculaires. Une dose initiale n'excédant pas 0,02 mg/kg est recommandée chez ces patients.

Des anomalies sévères de l'équilibre acide-base et/ou de l'ionogramme peuvent augmenter ou réduire la sensibilité aux curares.

Il n'existe aucune information sur l'utilisation du cisatracurium chez les nouveau-nés âgés de moins d'un mois en raison de l'absence d'étude dans cette population de patients.

Le cisatracurium n'a pas été étudié chez des patients ayant des antécédents d'hyperthermie maligne. Des études chez le porc sensible à l'hyperthermie maligne ont indiqué que le cisatracurium n'avait pas déclenché ce syndrome.

Aucune étude du cisatracurium n'a été menée chez des patients opérés sous hypothermie induite (25 à 28°C). Le débit de perfusion requis pour entretenir une relaxation chirurgicale adéquate dans ces conditions devrait être nettement plus faible.

Le cisatracurium n'a pas été étudié chez des patients atteints de brûlures, mais la possibilité d'un accroissement des besoins posologiques et d'une plus courte durée d'action doit être prise en compte chez ces patients s'ils reçoivent le cisatracurium.

Cisatracurium Fresenius Kabi est hypotonique et ne doit pas être administré dans la tubulure d'une transfusion sanguine.

Patients en unité de soins intensifs (USI)

L'administration de doses élevées de laudanosine, un métabolite du cisatracurium et de l'atracurium, à des animaux de laboratoire a été associée à une hypotension transitoire et, chez certaines espèces, à des effets excitants cérébraux. Chez l'espèce animale la plus sensible, ces effets sont survenus à des concentrations plasmatiques de laudanosine similaires à celles observées chez certains patients en USI à la suite d'une perfusion prolongée d'atracurium.

En accord avec la nécessité d'une diminution du débit de la perfusion de cisatracurium, les concentrations plasmatiques de laudanosine sont environ d'un tiers de celles suivant une perfusion d'atracurium.

De rares cas de convulsions ont été rapportés chez des patients en USI qui avaient reçu l'atracurium et d'autres agents. Ces patients présentaient habituellement une ou plusieurs affections médicales prédisposant aux convulsions (par exemple traumatisme crânien, encéphalopathie hypoxique, œdème cérébral, encéphalite virale, hyperazotémie). Aucune relation de causalité avec la laudanosine n'a été établie.

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

De nombreux médicaments, dont les suivants, ont influencé l'ordre de grandeur et/ou la durée d'action de curarisants non dépolarisants :

Augmentation de l'effet :

- par des anesthésiques tels qu'enflurane, isoflurane, halothane (voir rubrique 4.2) et kétamine,
- par d'autres curares non dépolarisants,
- par d'autres médicaments tels des antibiotiques (dont aminosides, polymyxine, spectinomycine, tétracyclines, lincomycine et clindamycine),
- par des antiarythmiques (dont propranolol, antagonistes calciques, lidocaïne, procaïnamide et quinidine),
- par des diurétiques (dont furosémide et, peut-être, thiazidiques, mannitol et acétazolamide),
- par les sels de magnésium et de lithium et
- par des ganglioplégiques (trimétaphan, hexaméthonium).

Dans de rares cas, certains médicaments peuvent aggraver ou révéler une myasthénie latente, ou même induire un syndrome myasthénique, pouvant accroître ainsi la sensibilité aux curares non dépolarisants. Ces agents comprennent divers antibiotiques, des bêtabloquants (propranolol, oxprénolol), des antiarythmiques (procaïnamide, quinidine), des antirhumatismaux (chloroquine, D-pénicillamine), le trimétaphan, la chlorpromazine, les corticoïdes, la phénytoïne et le lithium.

L'administration de suxaméthonium dans le but de prolonger les effets d'un curare non dépolarisant peut entraîner un bloc prolongé et complexe qui peut être difficile à supprimer au moyen d'une anticholinestérase.

Diminution de l'effet :

L'effet diminue après administration chronique précédente de phénytoïne ou de carbamazépine.

L'administration d'une anticholinestérase, par exemple le donépézil, qui est fréquente dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, peut diminuer la durée et l'intensité du bloc neuromusculaire induit par le cisatracurium.

Aucun effet :

L'administration précédente de suxaméthonium n'exerce aucun effet sur la durée du bloc neuromusculaire obtenu après un bolus de cisatracurium ou sur le débit de perfusion nécessaire.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du cisatracurium chez la femme enceinte. Les études chez l'animal sont insuffisantes quant aux effets sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel n'est pas connu chez l'homme. Cisatracurium Fresenius Kabi ne doit pas être utilisé durant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le cisatracurium ou ses métabolites sont excrétés 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 la fertilité a été menée

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

Cisatracurium Fresenius Kabi comme tous les autres anesthésiques, peut fortement nuire à l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Le patient ne doit pas conduire de véhicules ni utiliser de machines à la suite d'une anesthésie par le cisatracurium.

Le délai avant la reprise de ces activités doit être décidé au cas par cas par le médecin.

4.8. Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables est classée selon les catégories suivantes :

Très fréquent	≥1/10
Fréquent	≥1/100 à < 1/10
Peu fréquent	≥1/1 000 à < 1/100
Rare	≥1/10 000 to <1/1 000
Très rare	<1/10, 000
Fréquence indéterminée	ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Affections du système immunitaire :

Très rare : Réactions anaphylactiques, choc anaphylactique

Des réactions anaphylactiques de divers degrés de sévérité, y compris un choc anaphylactique, ont été observées après l'administration d'agents curarisants. Des réactions anaphylactiques sévères ont été rapportées dans de très rares cas chez des patients ayant reçu le cisatracurium en association à un ou plusieurs 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 à la suite de l'administration prolongée de myorelaxants chez des patients en état grave en USI. La plupart de ces patients recevaient une corticothérapie concomitante. Ces événements ont été rarement rapportés en association au cisatracurium, et aucune relation de causalité n'a 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 :

4.9. Surdosage

Symptômes et signes

Une paralysie musculaire prolongée et ses conséquences sont les principaux signes attendus de surdosage en cisatracurium.

Prise en charge

Il est essentiel de maintenir la ventilation pulmonaire et l'oxygénation artérielle jusqu'au retour à une respiration spontanée adéquate. Une sédation totale est nécessaire, car le cisatracurium ne modifie pas la vigilance. La récupération peut être accélérée par l'administration d'une anticholinestérase quand des signes de récupération spontanée apparaissent.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : myorelaxants, agents d'action périphérique ; autre composé ammonium quaternaire.

Code ATC : M03AC11

Le cisatracurium est un relaxant non dépolarisant des muscles squelettiques de durée d'action intermédiaire de la famille des benzyloquinolines.

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

Mécanisme d'action

Le cisatracurium se lie aux récepteurs cholinergiques sur la plaque motrice afin d'antagoniser l'action de l'acétylcholine, ce qui induit un bloc compétitif de la transmission neuromusculaire. Cette action est aisément antagonisée par une anticholinestérase telle que la néostigmine ou l'édrophonium.

La DE₉₅ du cisatracurium (dose requise pour l'obtention d'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 au moyen d'un opiacé (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 / Elimination

Le cisatracurium est dégradé dans l'organisme au pH et à la température physiologiques par réaction d'élimination d'Hofmann (processus chimique), ce qui forme la laudanosine et un métabolite acrylate monoquaternaire. L'acrylate monoquaternaire est hydrolysé par des estérases plasmatiques non spécifiques, ce qui forme un métabolite alcool monoquaternaire. L'élimination du cisatracurium est largement indépendante d'organes, mais l'élimination de ses métabolites s'effectue principalement par voie hépatique et rénale. Ces métabolites ne possèdent aucune activité curarisante.

Pharmacocinétique chez l'adulte

La pharmacocinétique non compartimentale du cisatracurium est indépendante de la dose, dans la fourchette étudiée (0,1 à 0,2 mg/kg, soit deux à quatre fois la DE₉₅).

Une analyse pharmacocinétique de population a confirmé et étendu ces résultats jusqu'à 0,4 mg/kg (huit fois la DE₉₅). Les paramètres pharmacocinétiques du cisatracurium après administration de 0,1 et 0,2 mg/kg à des patients adultes sains chirurgicaux sont résumés au tableau ci-dessous.

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

Pharmacocinétique chez le patient âgé

Les paramètres pharmacocinétiques du cisatracurium n'ont pas différé de façon cliniquement significative entre des patients âgés et adultes jeunes. Le profil de récupération a été également identique.

Pharmacocinétique chez l'insuffisants rénal ou hépatique

Les paramètres pharmacocinétiques du cisatracurium n'ont pas différé de façon cliniquement significative entre des patients en insuffisance rénale ou hépatique au stade terminal et des adultes sains. Le profil de récupération a été également identique.

Pharmacocinétique au cours d'une perfusion

Les paramètres pharmacocinétiques du cisatracurium ont été similaires après perfusion et injection unique en bolus. Le profil de récupération à la suite d'une perfusion de cisatracurium dépend de la durée de la perfusion et est similaire à celui observé après une injection unique en bolus.

Pharmacocinétique chez les patients en unité de soins intensifs (USI)

Les paramètres pharmacocinétiques du cisatracurium ont été similaires entre des patients en USI recevant une perfusion prolongée et des adultes sains opérés recevant une perfusion ou une injection unique en bolus. Le profil de récupération à la suite d'une perfusion de cisatracurium chez les patients en USI est indépendant de la durée de la perfusion. Les concentrations des métabolites ont été plus élevées chez des patients en USI présentant des anomalies de la fonction rénale ou hépatique (voir rubrique 4.4). Ces métabolites ne contribuent pas à l'effet curarisant.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le cisatracurium n'a pas été mutagène lors d'un test de mutagénèse sur bactéries in vitro à des concentrations allant jusqu'à 5 000 µg/plaque. Une étude cytogénétique in vivo chez le rat n'a révélé aucune anomalie chromosomique à des doses allant jusqu'à 4 mg/kg par voie sous-cutanée. Le cisatracurium a été mutagène lors d'un test de mutagenèse 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 mutagénèse pour une substance active administrée peut fréquemment et/ou sur une courte durée est discutable.

Aucune étude du potentiel cancérigène n'a été menée.

Aucune étude de la fécondité n'a été menée. Des études de la reproduction chez le rat n'ont révélé aucun effet indésirable du cisatracurium sur le développement fœtal. Les résultats d'une étude de la tolérance locale d'une administration par voie intra-artérielle chez le lapin ont montré que l'injection du cisatracurium avait été bien tolérée et qu'aucune modification liée au produit n'avait été observée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide benzènesulfonique 1% (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

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

Le cisatracurium est uniquement stable en solution acide et ne doit donc pas être mélangé dans la même seringue ou administré simultanément par la même aiguille avec des solutions alcalines telles que le thiopental sodique.

Il n'est pas compatible avec le kétorolac, le trométamol ni avec le propofol sous forme d'émulsion injectable.

6.3. Durée de conservation

Ampoule non ouverte : 2 ans

Durée de conservation après la première ouverture :

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

Durée de conservation après dilution :

La stabilité chimique et physique après dilution a été démontrée pendant 24 heures à 25°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation avant administration relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent en principe pas dépasser 24 heures à 2-8°C.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (2 à 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution ou première ouverture, voir la rubrique 6.3

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

2,5 ml, 5 ml et 10 ml dans des ampoules en verre de type I.

Taille des conditionnements :

1 Ampoule x 2,5 ml

5 Ampoules x 2,5 ml

10 Ampoules x 2,5 ml

50 Ampoules x 2,5 ml

1 Ampoule x 5 ml

5 Ampoules x 5 ml

10 Ampoules x 5 ml

50 Ampoules x 5 ml

1 Ampoule x 10 ml

5 Ampoules x 10 ml

10 Ampoules x 10 ml

50 Ampoules x 10 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

Dilué à une concentration de 0,1 à 2 mg de cisatracurium/ml, Cisatracurium Fresenius Kabi est physiquement et chimiquement stable pendant 24 heures à 25°C dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) et de glucose à 50 mg/ml (5%), de glucose à 50 mg/ml (5%).

Le cisatracurium a été compatible avec les médicaments suivants communément administrés en période périopératoire, à la suite d'un mélange dans des conditions simulant une administration par perfusion intraveineuse au moyen d'une tubulure en Y : chlorhydrate d'alfentanil, dropéridol, citrate de fentanyl, chlorhydrate de midazolam et citrate de sufentanil. Si d'autres agents sont administrés par la même aiguille ou le même cathéter à demeure que le cisatracurium, il est recommandé d'effectuer un rinçage de chaque agent avec un volume adéquat de solution intraveineuse adaptée, par exemple une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%).

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

Fresenius Kabi sa
Brandekensweg 9
2627 Schelle

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

BE399987 (2,5 ml)
BE399996 (5 ml)
BE400005 (10 ml)

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

Date de première autorisation :09/2011

10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Approbation : 08/2021