

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cisatracurium Fresenius Kabi 2 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie/infusie bevat 2,68 mg cisatracuriumbesilaat, wat overeenkomt met 2 mg cisatracurium.

1 ampul van 2,5 ml oplossing voor injectie/infusie bevat 6,7 mg cisatracuriumbesilaat, wat overeenkomt met 5 mg cisatracurium.

1 ampul van 5 ml oplossing voor injectie/infusie bevat 13,4 mg cisatracuriumbesilaat, wat overeenkomt met 10 mg cisatracurium.

1 ampul van 10 ml oplossing voor injectie/infusie bevat 26,8 mg cisatracuriumbesilaat, wat overeenkomt met 20 mg cisatracurium.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie (Injectie of Infusie)

Heldere, kleurloze tot lichtgele of groengele oplossing met een pH van 3,0 – 3,8.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Cisatracurium Fresenius Kabi is geïndiceerd voor gebruik tijdens heelkundige en andere ingrepen bij volwassenen en kinderen vanaf 1 maand. Cisatracurium Fresenius Kabi is ook geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen die intensieve zorgen nodig hebben.. Het kan gebruikt worden als aanvulling van algemene anesthesie, of sedatie op de intensivereafdeling (IC-afdeling) om de skeletspieren te verslappen, en om endotracheale intubatie en mechanische ventilatie te vergemakkelijken.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Cisatracurium Fresenius Kabi mag alleen worden toegediend door of onder toezicht van anesthesisten of andere clinici die vertrouwd zijn met het gebruik en de werking van neuromusculair blokkerende middelen. Voorzieningen voor tracheale intubatie, handhaving van de longventilatie en voldoende arteriële zuurstofsaturatie moeten beschikbaar zijn. Tijdens het gebruik van Cisatracurium Fresenius Kabi is het aanbevolen om de neuromusculaire functie te controleren om de vereiste dosis individueel te bepalen.

Dosering

- **Gebruik via intraveneuze bolusinjectie**

Dosering bij volwassenen

Endotracheale intubatie

Bij intubatie bedraagt de aanbevolen dosis cisatracurium voor volwassenen 0,15 mg/kg (lichaamsgewicht). Na inductie van de anesthesie met propofol kan 120 seconden na toediening van Cisatracurium Fresenius Kabi een endotracheale intubatie worden uitgevoerd.

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

De volgende tabel geeft de gemiddelde farmacodynamische parameters weer na toediening van cisatracurium doses van 0,1 tot 0,4 mg/kg (lichaamsgewicht) bij gezonde volwassen patiënten tijdens anesthesie met opiaten (thiopentone/fentanyl/midazolam) of propofol.

Initiële dosis cisatracurium (mg/kg lichaamsgewicht)	Achtergrondsedatie	Tijd tot 90% suppressie van T ₁ * (min)	Tijd tot maximale suppressie van T ₁ * (min)	Tijd tot 25% spontaan herstel van T ₁ * (min)
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 evenals 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 tot 15% verlengen.

Onderhoud

Een neuromusculaire blokkade kan verlengd worden met onderhoudsdoses van cisatracurium. Tijdens anesthesie met opiaten of propofol verlengt een dosis van 0,03 mg/kg (lichaamsgewicht) de klinisch effectieve neuromusculaire blokkade met ongeveer 20 minuten. Bijkomende opeenvolgende doseringen resulteren niet in een accumulatie van het neuromusculair blokkerend effect.

Spontaan herstel

Zodra er tekenen zijn van spontaan herstel na neuromusculaire blokkade, is de duur tot volledige opheffing van het effect afhankelijk van de dosis cisatracurium die werd toegediend. Tijdens anesthesie met opiaten of propofol bedraagt de gemiddelde hersteltijd van 25 tot 75% en van 5 tot 95% respectievelijk ongeveer 13 en 30 minuten.

Opheffing

Na toediening van cisatracurium kan een neuromusculaire blokkade snel worden opgeheven met standaarddoses cholinesteraseremmers. De gemiddelde hersteltijd van 25 tot 75% en tot volledig klinische 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 de pediatrische populatie

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

Net zoals bij volwassenen bedraagt de aanbevolen dosis cisatracurium bij intubatie 0,15 mg/kg (lichaamsgewicht), snel toegediend in 5 tot 10 seconden. 120 seconden na toediening van cisatracurium kan een endotracheale intubatie worden uitgevoerd.

Onderstaande tabellen geven de farmacodynamische parameters weer voor deze dosis.

Er is geen onderzoek verricht met cisatracurium met betrekking tot intubatie bij ASA III-IV pediatrische patiënten. Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van cisatracurium bij

pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar die een langdurige of ernstige heelkundige ingreep ondergingen.

Bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 maand tot 12 jaar heeft cisatracurium een kortere klinisch effectieve duur en een sneller spontaan herstelprofiel dan bij volwassenen onder gelijkaardige anesthesiecondities. Er werden kleine verschillen in het farmacodynamisch profiel waargenomen tussen de leeftijd van 1 tot 11 maanden en de leeftijd van 1 tot 12 jaar. Deze verschillen zijn samengevat in de onderstaande tabellen.

Pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 tot 11 maanden

Dosis Cisatracurium in mg/kg (lichaamsgewicht)	Achtergrond-sedatie	Tijd tot 90% suppressie (min)	Tijd tot maximale suppressie (min)	Tijd tot 25% spontaan herstel van T1 (min)
0,15	Halothaan	1,4	2,0	52
0,15	Opiaat	1,4	1,9	47

Pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 tot 12 jaar

Dosis Cisatracurium in mg/kg (lichaamsgewicht)	Achtergrond-sedatie	Tijd tot 90% suppressie (min)	Tijd tot maximale suppressie (min)	Tijd tot 25% spontaan herstel van T1 (min)
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. Onderstaande tabel geeft de farmacodynamische parameters weer voor doses van 0,08 en 0,1 mg/kg voor pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot 12 jaar:

Dosis Cisatracurium in mg/kg (lichaamsgewicht)	Achtergrond-sedatie	Tijd tot 90% suppressie (min)	Tijd tot maximale suppressie (min)	Tijd tot 25% spontaan herstel van T1 (min)
0,08	Halothaan	1,7	2,5	31
0,1	Opiaat	1,7	2,8	28

Er is geen onderzoek verricht naar de toediening van cisatracurium na suxamethonium bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.5).

Halothaan kan de klinisch effectieve duur van een dosis cisatracurium tot 20% verlengen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van cisatracurium bij kinderen tijdens anesthesie met anesthetica die gehalogeneerde fluorkoolstof bevatten. Het kan echter worden verwacht dat ook deze middelen de klinisch effectieve duur van een dosis cisatracurium verlengen.

Onderhoud (pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot 12 jaar)

De neuromusculaire blokkade kan verlengd worden met onderhoudsdoses van cisatracurium. Bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot 12 jaar verlengt een dosis van 0,02 mg/kg (lichaamsgewicht) tijdens anesthesie met halothaan de klinisch effectieve neuromusculaire blokkade met ongeveer 9 minuten.

Bijkomende opeenvolgende doseringen resulteren niet in een accumulatie van het neuromusculair blokkerende effect.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een onderhoudsdosis 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 opiaten tot 25 minuten kan verlengen.

Spontaan herstel

Zodra er tekenen zijn van spontaan herstel na neuromusculaire blokkade, is de duur tot volledige opheffing van het effect afhankelijk van de dosis cisatracurium die werd toegediend. Tijdens anesthesie met opiaten of halothaan bedraagt de gemiddelde hersteltijd van 25 tot 75% en van 5 tot 95% respectievelijk ongeveer 11 en 28 minuten.

Opheffing

Na toediening van cisatracurium kan de neuromusculaire blokkade snel worden opgeheven met standaarddoses cholinesteraseremmers. De gemiddelde hersteltijd van 25 tot 75% en tot volledig klinische herstel ($T_4:T_1$ ratio $\geq 0,7$) bedraagt respectievelijk ongeveer 2 en 5 minuten na toediening van de cholinesteraseremmer bij een gemiddeld herstel van T_1 van 13%.

- **Gebruik via intraveneuze infusie**

Dosering bij volwassenen en kinderen in de leeftijd van 2 tot 12 jaar

De neuromusculaire blokkade kan gehandhaafd worden door infusie van Cisatracurium Fresenius Kabi. Zodra er tekenen van spontaan herstel optreden, is een initiële infusiesnelheid van 3 µg/kg/min (0,18 mg/kg/u) aanbevolen om de suppressie van T_1 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 µg/kg/min (0,06 tot 0,12 mg/kg/u) moeten volstaan om de blokkade in dit bereikt 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 oplossing voor infusie, de gewenste mate van neuromusculaire blokkade en het lichaamsgewicht van de patiënt. De volgende tabel geeft richtlijnen voor de infusie van onverdund Cisatracurium Fresenius Kabi.

Infusiesnelheid van Cisatracurium Fresenius Kabi:

Patiënt (lichaamsgewicht) (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/u
70	2,1	3,2	4,2	6,3	ml/u
100	3,0	4,5	6,0	9,0	ml/u

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

- **Gebruik via intraveneuze bolusinjectie en/of intraveneuze infusie**

Dosering bij volwassenen

Intensiverecareafdeling (IC-afdeling) patiënten

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

Een initiële infusiesnelheid van 3 µg/kg/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 µg/kg/min gebruikt [bereik van 0,5 tot 10,2 µg/kg (lichaamsgewicht)/min (0,03 tot 0,6 mg/kg/u)].

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

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

Speciale populaties

Dosering bij bejaarden

Er zijn geen dosisaanpassingen vereist voor bejaarde patiënten. Bij deze patiënten werd een farmacodynamisch profiel waargenomen dat vergelijkbaar is met dat bij jonge volwassen patiënten. Net zoals bij andere neuromusculair blokkerende middelen kan een vertraagde werking optreden.

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

Er zijn geen dosisaanpassingen vereist voor patiënten met nierfalen.

Bij deze patiënten werd een farmacodynamisch profiel waargenomen dat vergelijkbaar is met dat bij patiënten met een normale nierfunctie, maar er kan een vertraagde werking optreden.

Dosering bij patiënten met leverinsufficiëntie

Er zijn geen dosisaanpassingen vereist voor patiënten met een terminale leverziekte. Bij deze patiënten werd een farmacodynamisch profiel waargenomen dat vergelijkbaar is met dat bij patiënten met een normale leverfunctie, maar er kan een licht versnelde werking optreden.

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 Class I-III) die een coronary-artery bypass graft (CABG) ondergingen, ging dit niet gepaard met significante cardiovasculaire effecten en dit bij elk van de bestudeerde doseringen (maximaal 0,4 mg/kg (8x ED₉₅)). Er zijn echter beperkte gegevens voor doseringen hoger dan 0,3 mg/kg lichaamsgewicht bij deze patiëntenpopulatie.

Er is geen onderzoek verricht naar cisatracurium bij kinderen die een hartoperatie ondergaan.

Pediatrische populatie

Dosering bij neonaten (jonger dan 1 maand)

Het gebruik van cisatracurium is niet aanbevolen bij neonaten, omdat bij deze patiëntenpopulatie geen onderzoek werd verricht.

Wijze van toediening

Cisatracurium Fresenius Kabi is voor intraveneuze toediening.

Cisatracurium Fresenius Kabi bevat geen antimicrobiële bewaarmiddelen en is uitsluitend bestemd voor eenmalig dosisgebruik.

Het product moet voor gebruik visueel gecontroleerd worden. De oplossing mag enkel gebruikt worden als ze helder en kleurloos of bijna kleurloos tot lichtgeel/groengeel is, nagenoeg vrij van partikels is en de verpakking onbeschadigd is. Als het uitzicht veranderd is of als de verpakking beschadigd is, moet het product worden weggegooid.

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

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor cisatracurium, atracurium of benzeensulfonzuur.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Productspecifieke informatie

Cisatracurium verlamt de ademhalingspijpen en de skeletspieren, maar heeft geen gekend effect op het bewustzijnsvermogen of de pijndrempel.

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.

Cisatracurium heeft geen significante vagus- of ganglionblokkerende eigenschappen. Hierdoor heeft cisatracurium geen klinisch significante effecten op de hartfrequentie en zal het de bradycardie die ontstaat als gevolg van veel anesthetica of door vagale stimulatie tijdens een heelkundige 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 bij deze patiëntenpopulatie geen onderzoek werd 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 heelkundige ingreep ondergaan met geïnduceerde hypothermie (25 tot 28° C). Men kan verwachten dat de infusiesnelheid die vereist is om voldoende ontspanning voor een heelkundige ingreep te handhaven onder deze omstandigheden significant lager is.

Er is geen onderzoek verricht naar cisatracurium bij patiënten met brandwonden. Wanneer cisatracurium bij deze patiënten wordt toegediend, moet men echter rekening houden met de mogelijkheid dat de dosis verhoogd moet worden en de werkingsduur korter kan zijn.

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

Patiënten op de intensivereafdeling (IC-afdeling)

Bij toediening van hoge doses aan laboratoriumdieren veroorzaakte laudanosine, een metaboliet 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 patiënten op de IC-afdeling na langdurige infusie met atracurium.

Net zoals de vereiste infusiesnelheid bij cisatracurium lager is, bedragen de laudanosine plasmaconcentraties slechts 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 waren voorbeschikt voor insulten (bijv. hoofdtrauma, hypotoxische encefalopathie, hersenoedeem, virale encefalitis, uremie). Er is geen oorzakelijk verband aangetoond met laudanosine.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van vele geneesmiddelen is vastgesteld dat zij de mate en/of duur van de werking van niet-depolariserende neuromusculair blokkerende middelen kunnen 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),
- door antiaritmica (waaronder propranolol, calciumkanaalblokkers, lidocaïne, procaïnamide en quinidine),
- door diuretica (waaronder furosemide en mogelijk thiaziden, mannitol en acetazolamide),
- door magnesium- en lithiumzouten en
- door ganglionblokkers (trimetafan, hexamethonium).

In zeldzame gevallen kunnen bepaalde geneesmiddelen latent aanwezige myasthenia gravis verergeren of onthullen of een myasthenisch syndroom induceren. Dit zou kunnen resulteren in een verhoogde gevoeligheid voor niet-depolariserende neuromusculair blokkerende middelen. Dergelijke middelen zijn onder meer verschillende antibiotica, bètablokkers (propranolol, oxprenolol), antiaritmica (procaïnamide, quinidine), antireumatica (chloroquine, D-penicillamine), trimetafan, chlorpromazine, steroïden, fenytoïne en lithium.

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

Verminderd effect:

Bij voorafgaande chronische toediening van fenytoïne of carbamazepine wordt een verminderd effect waargenomen.

Een behandeling met cholinesteraseremmers, middelen die vaak gebruikt worden voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer, bijv. donepezil, kan de duur en de mate van neuromusculaire blokkade veroorzaakt door cisatracurium, verkorten.

Geen invloed:

Voorafgaande toediening van suxamethonium heeft geen invloed op de duur van de neuromusculaire blokkade na bolusdoses cisatracurium of na infusie aan de vereiste infusiesnelheid.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van cisatracurium bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft de effecten op zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling en de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is niet bekend. Cisatracurium Fresenius Kabi mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of cisatracurium of zijn metabolieten 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 werden geen vruchtbaarheidstesten uitgevoerd

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

Net zoals alle andere *anesthetica* kan Cisatracurium Fresenius Kabi *grote invloed hebben op de rijvaardigheid* en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten mogen geen voertuigen besturen of machines bedienen na anesthesie met cisatracurium.

Hoe lang dit geldt, moet de arts voor iedere afzonderlijke patiënt beslissen.

4.8 Bijwerkingen

De frequentie van de bijwerkingen is gerangschikt op basis van de volgende categorieën:

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100$ tot $< 1/10$
Soms	$\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$
Zeer zelden	$< 1/10.000$
Niet bekend	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Immuunsysteemaandoeningen:

Zeer zelden: Anafylactische reacties, anafylactische shock

Na toediening van neuromusculair blokkerende middelen zijn anafylactische reacties in variërende mate van ernst waargenomen, inclusief anafylactische shock. Zeer zelden zijn ernstige anafylactische reacties gemeld bij patiënten die cisatracurium kregen in combinatie met een of meer anesthetica.

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 IC-afdeling. De meeste patiënten kregen gelijktijdig corticosteroïden. Deze gevallen werden incidenteel gerapporteerd in combinatie met cisatracurium en een oorzakelijk 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 Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou, website www.eenbijwerkingmelden.be of e-mail adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

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 longventilatie en de arteriële zuurstofsaturatie te handhaven totdat de spontane ademhaling voldoende is hersteld. Volledige verdoving is noodzakelijk, aangezien het bewustzijnsvermogen 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 quaternaire ammoniumverbindingen,
ATC-code: M03AC11

Cisatracurium is een niet-depolariserende benzylisochinolonium skeletspierrelaxans met een middellange werkingsduur.

Klinisch onderzoek bij de mens heeft aangetoond dat cisatracurium geen dosisafhankelijke histamine-afgifte veroorzaakt, zelfs bij doseringen tot en gelijk aan 8 x ED₉₅.

Werkingsmechanisme

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

De ED₉₅ (de dosis vereist voor 95% onderdrukking van de 'twitch' respons van de musculus adductor pollicis na stimulatie van de nervus ulnaris) van cisatracurium wordt geschat op 0,05 mg/kg lichaamsgewicht tijdens anesthesie met opiaten (thiopentone/fentanyl/midazolam).

De ED₉₅ 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-compartmenten kinetiek van cisatracurium is onafhankelijk van de bestudeerde doses (0,1 tot 0,2 mg/kg, d.w.z. 2 tot 4 x ED₉₅).

Farmacokinetische modellen van de populatie bevestigen dit en breiden deze bevindingen uit tot 0,4 mg/kg (8 x ED₉₅). De farmacokinetische parameters na doses van 0,1 en 0,2 mg/kg cisatracurium toegediend aan gezonde volwassen patiënten die een operatie ondergaan, zijn samengevat in onderstaande tabel:

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 bejaarde patiënten

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

Farmacokinetiek bij patiënten met verminderde nier-/leverfunctie

Er zijn geen klinisch belangrijke verschillen aangetoond in de farmacokinetiek van cisatracurium tussen patiënten met terminaal nierfalen of terminaal leverfalen en gezonde volwassen patiënten. Het herstelprofiel is eveneens 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 intensiverecareafdeling (IC-afdeling)

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 heelkundige 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 dragen niet bij tot de neuromusculaire blokkade.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een in vitro microbiële mutageniteitstest was cisatracurium niet mutageen aan concentraties tot 5000 µg/voedingsbodem.

In een in vivo cytogenetisch onderzoek bij ratten zijn geen significante chromosomale afwijkingen gezien bij subcutane doses tot 4 mg/kg.

In een in vitro mutageniteitstest met lymfoomcellen van muizen was cisatracurium mutageen aan concentraties van 40 µg/ml en hoger.

De klinische relevantie van slechts één positieve mutagene respons voor een werkzaam bestanddeel dat zelden en/of kortstondig wordt gebruikt, is twijfelachtig.

Er is geen onderzoek verricht naar carcinogeen potentieel.

Er is geen onderzoek verricht naar vruchtbaarheid. Onderzoek op het gebied van reproductie bij ratten heeft geen ongewenste effecten van cisatracurium op de foetale ontwikkeling aangetoond.

De resultaten van een onderzoek bij konijnen naar de lokale tolerantie na intraarteriële toediening tonen aan dat injectie van cisatracurium goed verdragen wordt en geen geneesmiddelgerelateerde veranderingen veroorzaakt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzeensulfonzuur 1% (voor pH-aanpassing)

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

Aangezien cisatracurium alleen stabiel is in zure oplossingen, mag het niet met alkalische oplossingen, bijv. natriumthiopentone, in eenzelfde spuit worden gemengd of via dezelfde naald gelijktijdig worden toegediend.

Cisatracurium is niet verenigbaar met ketorolac, trometamol of propofol injecteerbare emulsie.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende ampul: 2 jaar

Houdbaarheid na eerste opening:

Het product moet onmiddellijk na opening van de ampul worden gebruikt.

Houdbaarheid na verdunning:

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 25 °C. Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Wanneer het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de toegepaste bewaartijden en condities voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze normaal niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning en eerste opening, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2,5 ml, 5 ml en 10 ml in kleurloze, type I glazen ampullen

Verpakkingsgrootten:

1 Ampul x 2,5 ml

5 Ampullen x 2,5 ml

10 Ampullen x 2,5 ml

50 Ampullen x 2,5 ml

1 Ampul x 5 ml

5 Ampullen x 5 ml

10 Ampullen x 5 ml

50 Ampullen x 5 ml

1 Ampul x 10 ml

5 Ampullen x 10 ml

10 Ampullen x 10 ml

50 Ampullen x 10 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Verdund in concentraties van 0,1 tot 2 mg cisatracurium/ml is Cisatracurium Fresenius Kabi fysisch en chemisch stabiel gedurende 24 uur bij 25°C in 9 mg/ml natriumchlorideoplossing (0,9%); in 9 mg/ml natriumchlorideoplossing (0,9%) met 50 mg/ml glucoseoplossing (5%); en in 50 mg/ml glucoseoplossing (5%).

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 verblijfsnaald 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, zoals bijv. 9 mg/ml natriumchlorideoplossing (0,9%).

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

Fresenius Kabi nv
Brandekensweg 9
2627 Schelle

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

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

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE
VERGUNNING**

Datum van de eerste verlening van de vergunning : 09/2011

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Goedkeuring: 08/2021