
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CELOCURINE® 100 mg/2 ml oplossing voor injectie

CELOCURINE® 500 mg/10 ml oplossing voor injectie

Suxamethoniumchloride

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ampul van 2 ml : 100 mg gedehydrateerde suxamethoniumchloride equivalent met 90,9 mg watervrij suxamethoniumchloride.

Injectieflacon van 10 ml : 500 mg gedehydrateerde suxamethoniumchloride equivalent met 454,5 mg watervrij suxamethoniumchloride.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Korte curarisatie (éénmalige dosis)

Tracheale intubatie;

Reponeren van fractures – Anale Dilatatie;

Elektroshocktherapie;

Speciale operatieprocedures (sluiting van het peritoneum, diafragmatische stilte, reïntegratie van hernia).

- Langdurige curarisatie (continu druppelinfuus)

Alle grote chirurgische ingrepen, in het bijzonder abdominaal en thoracaal, echter steeds rekening houden met de mogelijkheid van een dual block (bij langdurige infusie of bij overdosering zie ook 5.1: farmacodynamische eigenschappen).

4.2 Dosering en wijze van toediening

- Zoals voor alle andere curariserende middelen, moet de zuurstofvoorziening van de patiënt optimaal zijn gedurende de hele periode van paralyse; alle voorzieningen voor beademing en zuurstofvoorziening van de patiënt moeten steeds aanwezig zijn.

- CELOCURINE mag niet aan patiënten bij bewustzijn worden toegediend (myalgie door fibrillatie, paniekaanval door het bij bewustzijn ervaren van een totale paralyse).

- Op elk ogenblik moet het hoofd kunnen worden geboden aan de verschillende ongewenste effecten die zich tijdens en na de toediening van CELOCURINE kunnen voordoen (zie 4.8).

- Gezien de afbraak van succinylcholine in alkalisch midden, CELOCURINE en alkalische substanties, en in het bijzonder barbituraten, niet mengen in dezelfde spuit.

Dosering

A. Korte curarisatie:

Voor de toediening van een éénmalige dosis wordt CELOCURINE toegediend in een dosis van 0,5 tot 1 mg per kg, zijnde 1/2 tot 1 ml (= 25 tot 50 mg succinylcholine chloride) naargelang het gewicht en de algemene toestand van de patiënt, waarbij de intraveneuze injectie in ongeveer 15 tot 30 seconden wordt uitgevoerd.

Bij een elektroshocktherapie varieert de dosis van 0,3 tot 0,6 mg per kg of zelfs 1 mg per kg, naargelang men de motorische crisis alleen wenst te verzwakken ofwel volledig wenst te onderdrukken.

B. Langdurige curarisatie:

Voor een continu intraveneus druppelinfuus (gecontroleerde ontspanning), kan gebruik worden gemaakt van een oplossing van 1 per 1.000 (10 ml CELOCURINE verdund in een flacon met 500 ml oplossing NaCl 0,9 %, of glucose 5 % + NaCl 0,9 %).

Deze oplossing wordt toegediend met een infusiesnelheid die aangepast is aan de mate van de gewenste spierontspanning en zolang de duur van de ingreep het vereist; de snelheid hangt af van het type trousse dat men gebruikt.

Pediatrische patiënten

Gebruik bij kinderen en adolescenten:

Het gebruik van CELOCURINE is voorbehouden voor de volgende gevallen: noodzaak van een onmiddellijke intubatie of het openhouden van de vrijgemaakte luchtwegen.

Wijze van toediening

De toediening geschiedt intraveneus.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Atypische congenitale pseudo-cholinesterase.

Antecedenten van maligne hyperthermie.

Ernstig trauma.

Penetrerende oogwonde.

Neurologische of musculaire aandoeningen met gevaar voor atypische reacties of maligne hyperthermie: dystrofische myotonie, congenitale myotonie, ernstige myasthenie, ...

Gelijktijdige toediening van een niet-depolariserend curariserend middel.

Verhoogde intraoculaire druk of glaucoom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij depolarisatie van de skeletspieren wordt een onmiddellijke extracellulaire uitval van kalium en een verhoging van de plasmaconcentraties van kalium waargenomen, die

ernstige gevolgen kunnen hebben bij sommige risico patiënten: patiënten met brandwonden, met ernstig spiertrauma's, neuropathieën, myopathieën, langdurige en ernstige intra-abdominale infecties of nierfalen.

Congenitale of verworven deficiëntie van pseudo-cholinesterase kan de oorzaak zijn van een verlengd effect van suxamethoniumchloride. Bij voorkomen van een langdurige curarisatie moet de gecontroleerde beademing worden voortgezet tot de ademhaling opnieuw spontaan optreedt en de spierfunctie normaliseert.

In geval van brandwonden, ondervoeding, ernstige leverstoornissen, ernstige anemie, kan er een verlengd effect van suxamethoniumchloride optreden als gevolg van een afname van de activiteit van de pseudo-cholinesterases.

Gegeven dat suxamethonium samen kan worden gebruikt met andere (gehalogeneerde) anesthetica en in overweging nemende dat een maligne hyperthermie tijdens de anesthesie mogelijk is, en dat zelfs bij afwezigheid van de gekende uitlokkende factoren, dienen artsen vertrouwd te zijn met de vroegtijdige symptomen, de diagnose en de behandeling van maligne hyperthermie.

Masseter spasmen kunnen geïsoleerd voorkomen en de intubatie hinderen terwijl de andere spieren ontspannen zijn, maar het kan ook een teken zijn van beginnende maligne hyperthermie zijn en moet de aanleiding zijn om op zoek te gaan naar andere symptomen van een maligne hyperthermie crisis.

Voorbijgaande spiercontracties kunnen tijdens het instellen van de paralyse geïnduceerd door suxamethonium worden waargenomen. Deze kunnen worden voorkomen door voorafgaande toediening van een lage dosis niet-depolariserend curariserend middel.

Stimulatie van de nervus vagus en de parasympathische ganglia kan bradycardie, aritmie en hypotensie veroorzaken, deze verschijnselen kunnen worden verergerd door hyperkaliëmie.

Gevallen van tachycardie en arteriële hypertensie door stimulatie van de sympathische ganglia zijn eveneens gerapporteerd met CELOCURINE oplossing voor injectie.

Suxamethoniumchloride kan eveneens, door het muscarine effect, de afscheiding van de speekselklieren, longen en maag verhogen. Dit effect kan worden beperkt door de inname van een antimuscarine zoals atropine als een preventieve maatregel.

Anafylactoïde-achtige reacties (door de afscheiding van histaminen) of anafylactische reacties zijn beschreven tijdens de inductie, soms bij patiënten die nog nooit zijn blootgesteld aan spierverslappers. Ze manifesteren zich door cutane manifestaties van het erytheem type of rash, gegeneraliseerd of beperkt tot de plaats van injectie, vaak inaugureel, vervolgens gecompliceerd door anafylactoïde of anafylactische shock en/of bronchospasmes. Oedeem van Quincke werd eveneens gemeld. In sommige gevallen gingen bronchospasmen en shock toestanden niet gepaard met symptomen van huidaandoeningen. De eerste symptomen vereisen het stopzetten van de toediening van CELOCURINE, zo deze nog niet volledig uitgevoerd werd, en het instellen van een symptomatische behandeling.

Pediatrische patiënten

Voorzichtigheid is geboden voor het gebruik bij kinderen en adolescenten.

Rekening houdend met het feit dat de bijwerkingen van suxamethonium bij kinderen belangrijker zijn en meer frequent voorkomen (hartaanval, spasmes van de kaakspieren, rhabdomyolyse, maligne hyperthermie), vooral in combinatie met halothaan (bijvoorbeeld bij niet gediagnosticeerd myopathie), wordt het gebruik voor een kortdurende geplande operatie niet aangeraden.

Sinusbradycardie komt vaker voor bij kinderen en kan worden voorkomen door toediening van atropine.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Potentiëring door antibiotica (aminoglycosiden, polymyxinen, tetracyclinen, lincosamiden en penicilline G of V in hoge dosissen) door additieve of synergetische curariserende activiteit.
- Potentiëring door insecticiden op basis van organische fosforverbindingen, fenelzine, oestrogenen en oestrogeenbevattende contraceptiva, cytotoxica en immunodepressiva, tacrine (of tetrahydroaminoacridine), hexafluorenum en aprotinine door vermindering van de concentratie van de pseudo-cholinesterase in het plasma.
- Vertraagde en langdurige curarisatie onder invloed van lithiumcarbonaat (als gevolg van een dual block?)
- Potentiëring door kinidine en procaïnamide (mechanisme niet duidelijk), procaïne en cocaïne (door competitie met pseudo-cholinesterase), lidocaïne (mechanisme niet duidelijk) en vluchtige anesthetica (door tachyfylixie en dual block).
- Vermindering van spierfasciculaties door niet-depolariserende curarimimetica (gallamine, d- tubocurarine, pancuronium), toegediend vóór CELOCURINE (door rechtstreekse antagonistische activiteit) maar verlenging en potentiëring van de eigen curariserende activiteit van deze curarimimetica bij toediening na CELOCURINE (door vermindering van de afgifte van acetylcholine onder invloed van CELOCURINE).
- Verlenging van de curarisatie door neostigmine (door inhibitie van cholinesterase en acetylcholinesterase).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

CELOCURINE mag in geval van nood tijdens de zwangerschap worden gebruikt. De pseudo-cholinesterase activiteit kan verminderen tijdens de zwangerschap en dit effect kan blijven bestaan tot in het postpartum. Er is een verhoogd risico op verlengde curarisatie.

Gezien de hypotonie van de slokdarmsfincter tijdens de zwangerschap moet evenwel rekening worden gehouden met een toegenomen gevaar voor regurgitatie en verslikken tijdens de anesthesie als gevolg van de toename van de intra-abdominale druk onder invloed van CELOCURINE.

Een langdurige apnoe kan worden waargenomen bij een pasgeborene die via een sectio geboren is bij een moeder die een curarisatie met CELOCURINE kreeg toegediend.

Een curarisatie met CELOCURINE vereist geen verbod op het hernemen van de borstvoeding.

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

Geen gegevens bezorgt.

4.8 Bijwerkingen

Vaak (> 1/100)

Spierpijn, gevoel van stijfheid (vooral bij gespierde personen). Tot 60% van de patiënten hebben deze postoperatieve bijwerkingen gerapporteerd.

Vrijkomen van histamine (anafylactoïde of **anafylactische reactie**): pruritus en erythemateuze reacties op de injectieplaats en/of systemische reacties (**erytheem of**

gegeneraliseerde rash, vaak inaugureel, cardiovasculaire aandoeningen, bronchospasmen, anafylactische of anafylactoïde shock).

Verhoging van de kaliëmie.

Bradycardie, hartritmestoornissen, daling van de bloeddruk.

Voorbijgaande verhoging van de intra-oculaire, intracraniale en intra-gastrische druk. De aanvankelijke stijging van deze druk normaliseert binnen minuten.

Zelden (< 1/1000)

Maligne hyperthermie.

Oedeem van Quincke.

Spasmen van de kauwspieren.

In geval van een allergische reactie zijn symptomatische maatregelen noodzakelijk en zijn enige tijd erna huidtesten nodig om de verantwoording van het product te controleren.

Pediatrische populatie

Meerdere gevallen van onomkeerbare hartstilstand werden waargenomen na toediening aan kinderen of tieners van producten die suxamethoniumchloride bevatten. In sommige van deze gevallen werd er geen enkele onderliggende neuromusculaire aandoening aangetoond. Gezien de ernst van deze bijwerkingen, wordt aanbevolen bij kinderen en adolescenten, zelfs in ogenschijnlijke goede gezondheid, de toediening van CELOCURINE voor te behouden voor noodsituaties waarbij onmiddellijke intubatie of het behoud van de vrijgemaakte luchtwegen noodzakelijk is.

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein 40/40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

E-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Een verlenging van de curarisatie moet worden verwacht. In dat geval moet een kunstmatige beademing met stikstofoxide en zuurstof worden ingesteld. Eventueel moet vers bloed, bevroren plasma of een andere bron van pseudo-cholinesterase worden toegediend. Let op het eventuele optreden van hartritmestoornissen, een bronchospasme, een anafylactische shock of nog, een syndroom van maligne hyperthermie. De passende behandeling toedienen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: spierontspanner met perifere werking.

ATC code: M03AB01

CELOCURINE is een curare preparaat van de klasse van de leptocurares. Het neemt de plaats in van acetylcholine ter hoogte van de motorische eindplaatjes van de willekeurige spieren die na een korte fase van stimulatie in een fase van depolarisatie worden gehouden. De spiervezels worden daardoor voor prikkels ongevoelig en ontspannen zich tijdens de duur van de binding van CELOCURINE.

De korte initiële stimulatie is het gevolg van de eigen agonistische activiteit van CELOCURINE. Deze stimulatie is verantwoordelijk voor de spiercontracties en -fibrillaties die worden waargenomen in het begin van de injectie. De duur van de curarisatie hangt af van de duur van de intraveneuze injectie. Bij toediening in de vorm van een éénmalige intraveneuze bolus leidt CELOCURINE binnen 1 tot 2 minuten tot een volledige verlamming van de ademhalingsspieren gedurende 5-8 minuten. De neuromusculaire prikkeloverdracht wordt vervolgens na 3-5 minuten hersteld. Indien CELOCURINE in de vorm van een continu infuus (of in herhaalde bolussen) geïnjecteerd wordt, blijft de curarisatie gedurende de gehele toediening bestaan. Zij verdwijnt vervolgens snel maar kan in sommige gevallen blijven bestaan als gevolg van de omzetting van het blok door depolarisatie tot een blok door competitie analoog aan datgene veroorzaakt door niet-depolariserende curarimimetica. Deze transformatie van het blok, beschreven met de term dual block, doet zich vooral voor in afwezigheid van pseudo-cholinesterase in het plasma. Zij wordt verergerd door de gelijktijdige toediening van een niet-depolariserend curarimimeticum. Neostigmine neutraliseert slechts partieel of is zelfs totaal inactief op een "dual block" terwijl het een antagonist is voor het blok door competitie, geïnduceerd door niet-depolariserende curarimimetica.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De korte werkingsduur van CELOCURINE is het gevolg van de snelle hydrolyse door pseudo- (of butyryl)-cholinesterasen in het plasma.

Deze hydrolyse verloopt in twee fasen waarvan de eerste verantwoordelijk is voor de afbraak van CELOCURINE tot succinylmonocholine en choline. Tijdens de tweede fase, die langzamer verloopt, wordt succinylmonocholine op zijn beurt afgebroken tot barnsteenzuur en choline. Succinylmonocholine bezit een geringe curariserende activiteit, die ongeveer 20 tot 80 maal kleiner is dan die van het onveranderde CELOCURINE. Dit speelt waarschijnlijk geen rol bij de curarisatie, behalve in geval van injectie van hoge dosissen van de orde van 500 mg of meer CELOCURINE. Bij patiënten met een congenitale afwijking van pseudo-cholinesterase of atypische pseudo-cholinesterase, is het katabolisme van CELOCURINE vertraagd. De curarisatie kan dan verlengd worden tot 1 of meer uren na de injectie. Aangezien dit tekort doorgaans slechts bekend wordt na een eerste behandeling met CELOCURINE, moet de patiënt en zijn omgeving hiervan op de hoogte worden gebracht zodat hiermee bij een volgende curarisatie rekening kan worden gehouden.

CELOCURINE wordt in zeer geringe hoeveelheden in onveranderde vorm langs de urine uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit preklinische veiligheidsgegevens, gebaseerd op conventionele studies betreffende farmacologische veiligheid, toxiciteit na toediening van herhaalde doses, genotoxiciteit, carcinogeen vermogen en toxiciteit op het voortplantingssysteem blijkt geen risico voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ampul van 2 ml: barnsteenzuur, natriumhydroxide en water voor injectie.

Injectieflacon van 10 ml: stikstof en water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Neostigmine of een product met een analoge activiteit mag niet worden gebruikt om een toestand van langdurige curarisatie met CELOCURINE op te heffen.

Gezien de snelle afbraak van succinylcholine in alkalisch midden, CELOCURINE en alkalische substanties en in het bijzonder barbituraten niet mengen in dezelfde spuit. Deze moeten afzonderlijk worden toegediend.

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet worden gemengd met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Ampul van 2 ml: 2 jaar.

Injectieflacon van 10 ml: 2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8 °C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Oplossing voor injectie, beschikbaar in de vorm van:

- glazen ampullen van 100 mg/2 ml, in verpakking van 1 ampul en in hospitaal verpakking met 10 en 25 ampullen.
- glazen injectieflacons van 500 mg/10 ml, in verpakking van 1 injectieflacon en in hospitaal verpakking met 12 injectieflacons.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingen gecommercialiseerd zijn.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Gebruik bij pediatrische patiënten.

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Neuraxpharm France
84 Rue de Grenelle
F-75007 Parijs
Frankrijk

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

België

Ampul van 2 ml: BE085434

Injectieflacon van 10 ml: BE085443

Groothertogdom Luxemburg

Ampul van 2 ml en Injectieflacon: 2001126282

Frankrijk

Ampul van 2 ml: 34009 563 044 4 8

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

België

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02/1946

Datum van laatste verlenging: 01/2008

Groothertogdom Luxemburg

Datum van eerste vergunning: 09/2010

Frankrijk

Datum van eerste vergunning: 11/05/2001

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2018

11. DOSIMETRIE

Niet van toepassing.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Niet van toepassing.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees agentschap voor geneesmiddelen <http://www.ema.europa.eu> en op de website van

België en het Groothertogdom Luxemburg: AFMPS – FAGG.

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg-afms.be.

Frankrijk: ANSM

L'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé

www.ansm.sante.fr

Datum van goedkeuring: 10/2018