

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cisatracurium Accordpharma 2 mg/ml oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Een injectieflacon met 2,5 ml oplossing voor injectie of infusie bevat 6,7 mg cisatracuriumbesilaat, wat overeenkomt met 5 mg cisatracurium.

Een injectieflacon met 5 ml oplossing voor injectie of infusie bevat 13,4 mg cisatracuriumbesilaat, wat overeenkomt met 10 mg cisatracurium.

Een injectieflacon met 10 ml oplossing voor injectie of 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 of infusie.

Een kleurloze tot bleekgele of groengele oplossing. Praktisch vrij van zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

Cisatracurium Accordpharma is een niet-depolariserend neuromusculair blokkerend middel met middellange werkingsduur voor toediening in een ader.

4.1 Therapeutische indicaties

Cisatracurium Accordpharma is geïndiceerd voor gebruik tijdens operaties en andere medische ingrepen en in de intensive care bij volwassenen en kinderen van 1 maand en ouder. Cisatracurium Accordpharma wordt toegepast als onderdeel van de algehele anesthesie, of tijdens sedatie in de intensivereafdeling (IC-afdeling), om de skeletspieren te doen verslappen, endotracheale intubatie te vergemakkelijken en gecontroleerde beademing mogelijk te maken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Cisatracurium Accordpharma dient niet met propofol injecteerbare emulsie of alkalische oplossingen (bijv. thiopentalnatrium) in een injectiespuit te worden gemengd of door dezelfde naald te worden toegediend (zie rubriek 6.2).

Cisatracurium Accordpharma bevat geen conserveringsmiddelen 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 patiënt vast te stellen.

Gebruik als 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 doses verkorten het tijdstip waarop de neuromusculaire blokkade optreedt.

In de volgende tabel worden de gemiddelde farmacodynamische parameters samengevat na doses 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.

Initiële dosis cisatracurium mg/kg (lichaams-gewicht)	Anesthesie op basis van	Tijd tot 90% T ₁ * suppressie (minuten)	Tijd tot maximale T ₁ * suppressie (minuten)	Tijd tot 25% spontaan T ₁ * 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 de initiële dosis cisatracurium met 15% verlengen.

Onderhoud: Een neuromusculair blok 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 onderhoudsdoses resulteert niet in een progressieve verlenging van het effect.

Spontaan herstel: Wanneer 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 standaarddoses cholinesteraseremmers. De gemiddelde hersteltijd van 25 tot 75% en volledig klinisch herstel (T₄:T₁ ratio ≥ 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 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. Deze dosis geeft 120 seconden na injectie goede tot uitstekende intubatiecondities. De farmacodynamische gegevens voor deze dosis worden in de tabellen hieronder weergegeven.

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

Bij pediatrische patiënten van 1 maand tot 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 tot 11 maanden en van 1 tot 12 jaar. Deze verschillen staan in de tabellen hieronder weergegeven.

Pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 tot 11 maanden

Dosis cisatracurium mg/kg (lichaamsgewicht)	Anesthesie op basis van	Tijd tot 90% suppressie (minuten)	Tijd tot maximum suppressie (minuten)	Tijd tot 25% spontaan T ₁ herstel (minuten)
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 mg/kg (lichaamsgewicht)	Anesthesie op basis van	Tijd tot 90% suppressie (minuten)	Tijd tot maximum suppressie (minuten)	Tijd tot 25% spontaan T ₁ 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: een dosis van minder dan 0,15 mg/kg kan worden gebruikt. In de tabel hieronder worden de farmacodynamische parameters weergegeven voor doses van 0,08 en 0,1 mg/kg voor pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot 12 jaar:

Dosis cisatracurium mg/kg (lichaamsgewicht)	Anesthesie op basis van	Tijd tot 90% suppressie (minuten)	Tijd tot maximum suppressie (minuten)	Tijd tot 25% spontaan T ₁ 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 het klinische effect van cisatracurium tot 20% verlengt. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van cisatracurium bij pediatrische patiënten gedurende anesthesie met andere gehalogeneerde fluorkoolstofanesthetica, maar het kan worden verwacht dat deze middelen de duur van het klinische effect van een dosis cisatracurium ook verlengen.

Onderhoud (pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot 12 jaar): Een neuromusculair blok kan verlengd worden met een onderhoudsdosis 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. Toediening van aanvullende onderhoudsdoses resulteert niet in een progressieve verlenging van het effect.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een onderhoudsdosis aan te bevelen voor pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar. Echter, 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 het herstel zich heeft ingezet, is de hersteltijd 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 standaarddoses cholinesteraseremmers. De gemiddelde hersteltijd van 25 tot 75% en volledig klinisch herstel ($T_4:T_1$ ratio $\geq 0,7$) is respectievelijk ongeveer 2 en 5 minuten na toediening van de cholinesteraseremmer bij een gemiddeld herstel van T_1 van 13%.

Toediening als intraveneus infuus

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

De neuromusculaire blokkade kan gehandhaafd worden door infusie van cisatracurium. Zodra er tekenen van spontaan herstel optreden, is een initiële infusiesnelheid van 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (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 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.

Infusiesnelheid van cisatracurium 2 mg/ml injectie

Patiënt (lichaamsgewicht) (kg)	Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)				Infusiesnelheid
	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 met cisatracurium gaat niet gepaard met een progressieve toename of afname van het neuromusculaire blokkerende effect.

Na afloop van de infusie met cisatracurium 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 voor neonaten (jonger dan 1 maand)

Aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn voor neonaten wordt gebruik van cisatracurium bij deze patiëntengroep niet aanbevolen.

Dosering voor ouderen

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

Dosering voor 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 iets vertraagde werking optreden.

Dosering voor 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 iets versnelde werking optreden.

Dosering voor 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 coronaire-arteriele bypass graft (CABG) operatie ondergingen, ging dit niet gepaard met significante cardiovasculaire effecten 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.

Dosering voor patiënten op de intensivereafdeling (IC-afdeling)

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

Een initiële infusiesnelheid van 3 µg/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 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 mediane duur tot volledig spontaan herstel na langdurige (tot 6 dagen) infusie met cisatracurium ongeveer 50 minuten.

Infusiesnelheid van cisatracurium 5mg/ml injectie

Patiënt (lichaams-gewicht) (kg)	Dosis (µg/kg/min)				Infusie-snelheid
	1,0	1,5	2,0	3,0	
70	0,8	1,2	1,7	2,5	ml/uur
100	1,2	1,8	2,4	3,6	ml/uur

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Productspecifieke informatie

Cisatracurium verlamt zowel de ademhalingspijpen als andere skeletspieren, maar heeft geen bekend effect op het bewustzijn of de pijndrempel. Cisatracurium dient alleen toegediend te worden door of onder de supervisie van een anesthesist of een andere arts die bekend is met het gebruik en de werking van neuromusculaire 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 operatie, 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 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). Men kan verwachten dat de infusiesnelheid die vereist 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. Echter, net als bij andere niet-depolariserende neuromusculaire blokkers, 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 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, bleek laudanosine, een metabool van cisatracurium en atracurium, geassocieerd te zijn met 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 vatbaarder waren voor insulten (bijvoorbeeld 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 veel 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 kinidine), door diuretica (waaronder furosemide en mogelijk thiaziden, mannitol en acetazolamide), door magnesium- en lithiumzouten en door ganglionblokkers (trimetafan, hexamethonium).

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

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

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.

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, kinidine), antireumatica (chloroquine, D-penicillamine), trimetafan, chloorpromazine, steroïden, fenytoïne en lithium.

Behandeling met anticholinesterases zoals donepezil, dat vaak gebruikt wordt bij de ziekte van Alzheimer, kan de duur en de sterkte van het neuromusculaire blok door cisatracurium verminderen.

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 mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend 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 bij dieren

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

Deze voorzorgsmaatregel is niet relevant voor het gebruik van cisatracurium. Cisatracurium zal altijd worden gebruikt in combinatie met een algemeen anestheticum en daarom zijn de gebruikelijke voorzorgen na algehele anesthesie van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Gegevens uit samengevoegde internationale klinische studies zijn gebruikt om de frequentie van zeer vaak tot soms te bepalen.

De volgende conventie is toegepast voor de frequentieclassificatie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$),

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$),

Zeer zelden ($< 1/10.000$),

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

GEGEVENS UIT KLINISCHE ONDERZOEKEN

Hartaandoeningen

Vaak Bradycardie

Bloedvataandoeningen

Vaak Hypotensie

Soms Rood worden van de huid

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms Bronchospasmen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms Huiduitslag

POSTMARKETINGGEGEVENS

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden Anafylactische reactie, 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.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer zelden Myopathie, spierzwakte

Er zijn enkele meldingen van spierzwakte en/of myopathie na aanhoudend gebruik van spierrelaxantia bij ernstig zieke IC-patiënten. De meeste patiënten kregen gelijktijdig corticosteroïden toegediend. Deze gevallen zijn zelden in associatie met cisatracurium gerapporteerd 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl

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 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

Cisatracurium is een neuromusculair blokkerend middel, ATC-code: M03A C11.

Cisatracurium is een niet-depolariserende benzylochinolonium 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 antageeert aldus de werking van acetylcholine, wat resulteert in een competitieve blokkade van de neuromusculaire prikkeloverdracht. 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

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

Deze metaboliëten bezitten geen neuromusculair blokkerende eigenschappen.

Farmacokinetiek bij volwassen patiënten

De niet-compartimentale kinetiek van cisatracurium is onafhankelijk van de bestudeerde doses (0,1 tot 0,2 mg/kg, dit is 2 tot 4x 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 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 ouderen

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 intensievecareafdeling (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 operatie infusies of een enkelvoudige bolusinjectie kregen toegediend. Het herstelprofiel na infusies 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

Acute toxiciteit

Zinnvolle acute toxiciteitsstudies met cisatracurium zijn niet uitgevoerd. Voor symptomen van toxiciteit verwijzen wij u naar 'Overdosering' (rubriek 4.9).

Subacute toxiciteit:

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

Mutageniteit

In een *in-vitro* microbiële studie vertoont cisatracurium geen mutagene effecten tot concentraties van 5000 µg per voedingsbodem.

In een *in vivo* cytogenetische studie bij ratten zijn geen significante chromosomale afwijkingen gezien bij s.c. doses tot 4 mg/kg.

In een *in vitro* studie met lymfomacellen van muizen veroorzaakt cisatracurium mutagene effecten bij concentraties van 40 µg/ml of hoger.

De klinische relevantie van één positieve mutagene reactie voor een geneesmiddel dat infrequent en/of kort wordt toegepast is discutabel.

Carcinogeniteit

Carcinogeniteitstudies zijn niet uitgevoerd.

Reproductietoxiciteit

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

Lokale tolerantie

Studies bij konijnen tonen aan dat cisatracurium na intra-arteriële toediening goed wordt verdragen en geen geneesmiddel-gerelateerde effecten veroorzaakt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzeensulfonzuuroplossing, water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Het is aangetoond dat degradatie van cisatracuriumbesilaat eerder optreedt in Ringerlactaat vloeistof of een mengsel van Ringerlactaat vloeistof en dextrose (5%), dan in de infusievloeistoffen die staan vermeld in rubriek 6.6.

Derhalve wordt het aanbevolen om cisatracurium voor infusie niet in een mengsel van Ringerlactaat vloeistof en dextrose (5%) of enkel in Ringerlactaat vloeistof te verdunnen.

Aangezien cisatracurium alleen stabiel is in zure oplossing dient het niet met alkalische oplossingen (bijv. thiopentalnatrium) in eenzelfde injectiespuit te worden gemengd of hiermee

gelijktijdig door dezelfde naald te worden toegediend. Cisatracurium is niet verenigbaar met ketorolactrometamol of propofol injecteerbare emulsie.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid vòòr verdunning: 18 maanden.

Houdbaarheid van het verdunde geneesmiddel.

De chemische en fysische stabiliteit na verdunning is aangetoond gedurende ten minste 24 uur bij 5°C en 25°C (zie rubriek 6.6).

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het verdunde product direct te worden gebruikt. Als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend. Normaal gesproken is de houdbaarheid maximaal 24 uur bij 2-8 °C, tenzij reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en goedgekeurde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2,5 ml in injectieflacons (glas): doos à 5 injectieflacons

5 ml in injectieflacons (glas): doos à 5 injectieflacons

10 ml in injectieflacons (glas): doos à 5 injectieflacons

Injectieflacon van Type I, helder, neutraal glas met een gehalogeneerde butylrubberen stop en lipdekselcapsule.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere hantering

Dit product is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gebruik alleen heldere en bijna kleurloze tot lichtgeel of licht-groengeel gekleurde oplossingen. Het product moet voor gebruik visueel worden geïnspecteerd. Wanneer het uiterlijk is veranderd of als de ampul is beschadigd, moet het product worden vernietigd.

Verdund is Cisatracurium Accordpharma oplossing voor injectie of infusie fysisch en chemisch stabiel gedurende tenminste 24 uur bij 5°C en 25°C in concentraties tussen 0,1 en 2 mg/ml in de volgende infusievloeistoffen in polyvinylchloride- of polypropyleen-infusiezakken:

- Natriumchlorideoplossing (0,9% w/v) intraveneuze infusie
- Glucose (5% w/v) intraveneuze infusie
- Natriumchloride (0,18% w/v) en glucose (4% w/v) intraveneuze infusie
- Natriumchloride (0,45% w/v) en glucose (2,5% w/v) intraveneuze infusie

Aangezien dit geneesmiddel echter geen conserveringsmiddelen bevat, dient verdunning direct voor gebruik te geschieden. Indien dit niet mogelijk is, moet de oplossing worden bewaard onder de condities zoals beschreven in rubriek 6.3.

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 bijvoorbeeld 9 mg/ml natriumchlorideoplossing (0,9%).

Net als bij andere geneesmiddelen die intraveneus worden toegediend in een kleine vene, moet cisatracurium worden doorgespoeld met een geschikte intraveneuze vloeistof, zoals natriumchlorideoplossing 0,9% g/v.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Nederland

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

RVG 125633

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 april 2020
Datum van laatste verlenging: 25 januari 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 9: 28 maart 2025