

MENTIONS OBLIGATOIRES

DENOMINATION DU MEDICAMENT

CISATRACURIUM KABI 5 mg/ml, solution injectable/pour perfusion.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Bésilate de cisatracurium	6,7 mg
Quantité correspondante à cisatracurium	5 mg

Pour 1 ml de solution.

1 flacon de 30 ml contient 201 mg de bésilate de cisatracurium, équivalent à 150 mg de cisatracurium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour injection/pour perfusion.

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

Osmolarité : 17 mOsmol/l.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

CISATRACURIUM KABI est indiqué chez l'adulte et l'enfant à partir d'un mois au cours des interventions chirurgicales et autres procédures ainsi qu'en unité de soins intensifs. Il peut être utilisé comme adjuvant de l'anesthésie générale ou de la sédation en unité de soins intensifs (USI) afin de relaxer les muscles squelettiques et faciliter l'intubation endotrachéale et la ventilation mécanique.

Posologie et mode d'administration

CISATRACURIUM KABI ne doit être administré que par des anesthésistes ou des praticiens familiarisés avec l'utilisation et l'action des curares, ou sous leur contrôle. Du matériel d'intubation trachéale, d'assistance respiratoire et d'oxygénation artérielle adéquate doit être disponible.

Il est recommandé de surveiller la fonction neuromusculaire durant l'administration de CISATRACURIUM KABI afin d'individualiser les besoins posologiques.

Posologie

Administration par injection intraveineuse en bolus

Posologie chez l'adulte

Intubation endotrachéale

La dose de CISATRACURIUM KABI recommandée pour l'intubation chez l'adulte est de 0,15 mg/kg de poids corporel. Cette dose procure de bonnes ou d'excellentes conditions d'intubation 120 secondes après l'injection, après induction de l'anesthésie par du 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 poids corporel) 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	Délai de suppression de 90% de T1* (min)	Délai de suppression maximale de T1* (min)	Délai de récupération spontanée de 25% de T1*
0,1	Opioïdes	3,4	4,8	45
0,15	Propofol	2,6	3,5	55
0,2	Opioïdes	2,4	2,9	65
0,4	Opioïdes	1,5	1,9	91

* T₁ : simple twitch ou 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 clinique 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 avec des opioïdes ou du propofol, procure environ 20 minutes supplémentaires de curarisation cliniquement efficace. L'injection de plusieurs doses d'entretien ne provoque pas d'augmentation progressive de la durée de curarisation.

Récupération spontanée

Lorsque la récupération spontanée du bloc neuromusculaire est commencée, sa vitesse est indépendante de la dose de cisatracurium administrée. Au cours d'une anesthésie avec des opioïdes ou du propofol, les délais moyens de récupération spontanée de 25 à 75% et de 5 à 95% sont d'environ 13 et 30 minutes respectivement.

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 légères différences dans le profil pharmacodynamique ont été observées entre les enfants âgés de 1 à 11 mois et ceux âgés de 1 à 12 ans ; elles sont résumées aux tableaux ci-dessous :

Enfants âgés de 1 à 11 mois :

Dose de cisatracurium en mg/kg de poids	Anesthésique	Délai de suppression de 90% de T1 (min)	Délai de suppression maximale de T1	Délai de récupération spontanée de
---	--------------	---	-------------------------------------	------------------------------------

corporel			(min)	25% de T1 (min)
0,15	Halothane	1,4	2,0	52
0,15	Opioïdes	1,4	1,9	47

Enfants âgés de 1 à 12 ans :

Dose de cisatracurium en mg/kg de poids corporel	Anesthésique	Délai de suppression de 90% de T1 (min)	Délai de suppression maximale de T1 (min)	Délai de récupération spontanée de 25% de T1 (min)
0,15	Halothane	2,3	3,0	43
0,15	Opioïdes	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	Délai de suppression de 90% de T1 (min)	Délai de suppression maximale de T1 (min)	Délai de récupération spontanée de 25% de T1 (min)
0,08	Halothane	1,7	2,5	31
0,1	Opioïdes	1,7	2,8	28

L'administration du cisatracurium après celle du suxaméthonium n'a pas été étudiée chez l'enfant (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction »)

La durée d'action clinique de cisatracurium semble être allongée jusqu'à 20% par l'halothane.

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 2 ans. Néanmoins, des données très limitées provenant des études cliniques chez l'enfant de moins de 2 ans suggèrent qu'une dose d'entretien de 0,03 mg/kg pourrait prolonger le bloc neuromusculaire d'une durée pouvant aller jusqu'à 25 minutes, lors d'anesthésie aux opioïdes.

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 avec des opioïdes ou de propofol, les délais moyens de récupération de 25 à 75% et de 5 à 95% sont respectivement d'environ 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 T4/T1 \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 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 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction »).

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 KABI non dilué.

Débit de perfusion de CISATRACURIUM KABI 5 mg/ml * :

Poids du patient (kg)	Dose (µg/kg/min)				Débit de perfusion
	1,0	1,5	2,0	3,0	
70	0,8	1,2	1,7	2,5	ml/h
100	1,2	1,8	2,4	3,6	ml/h

* Le dosage CISATRACURIUM KABI 2 mg/ml est disponible et peut être utilisé pour des patients avec un poids corporel inférieur.

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)

CISATRACURIUM 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 µg/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 µg/kg/min (extrêmes : 0,5 et 10,2 µg/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.

Débit de perfusion de CISATRACURIUM KABI 5 mg/ml non dilué :

Poids du patient (kg)	Dose (µg/kg/min)				Débit de perfusion
	1,0	1,5	2,0	3,0	
70	0,8	1,2	1,7	2,5	ml/h
100	1,2	1,8	2,4	3,6	ml/h

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.

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 en injection rapide de doses de cisatracurium par injection en bolus rapide (en 5 à 10 secondes) à des patients adultes ayant une pathologie cardiovasculaire sévère (New York Heart Association Class-III) et subissant une intervention pour pontage coronarien, n'a pas provoqué d'effet cardiovasculaire cliniquement significatif aux doses utilisées (allant jusqu'à 0,4 mg/kg soit 8 fois la DE₉₅). Cependant, les données pour des doses supérieures à 0,3 mg/kg sont limitées dans cette population de patients.

Le cisatracurium n'a pas été étudié chez les enfants subissant une intervention de chirurgie cardiaque.

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 KABI est utilisé pour une administration intraveineuse.

CISATRACURIUM KABI ne contient aucun conservateur antimicrobien et est conçu pour administration en dose unique.

Ce médicament 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 sur la dilution de ce médicament avant administration se reporter à la rubrique « Précautions particulières de conservation ».

Contre-indications

Hypersensibilité au cisatracurium, à l'atracurium ou à l'acide benzène sulfonique (acide bésilique).

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Précautions spécifiques au produit

Le cisatracurium paralyse les muscles respiratoires tout autant que les autres muscles striés, mais n'a pas d'effet connu sur la vigilance ou le seuil nociceptif.

Lors de l'administration de cisatracurium une attention particulière sera portée aux patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à d'autres curares, car un taux élevé de réactions d'hypersensibilité croisée (supérieur à 50%) entre les curares a été rapporté.

Le cisatracurium ne possède pas de propriétés vagolytiques ou ganglioplégiques significatives. En conséquence, il n'exerce aucun effet clinique significatif sur la fréquence cardiaque et ne neutralise pas 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.

Il n'y a pas eu d'essai du cisatracurium chez les patients devant subir une intervention chirurgicale sous hypothermie induite (25 à 28°C). Comme pour les autres curares, on peut s'attendre à ce que le débit de perfusion nécessaire pour entretenir un relâchement musculaire adéquat dans ces conditions soit significativement réduit.

Le cisatracurium n'a pas été étudié chez les brûlés ; cependant, comme pour tous les curares non dépolarisants, si le cisatracurium doit être administré à ces patients, il faut envisager la possibilité de devoir augmenter la posologie et celle d'une durée d'action plus courte.

CISATRACURIUM 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 laudanosine, métabolite du cisatracurium et de l'atracurium, à fortes doses chez des animaux de laboratoire a été accompagnées d'hypotension transitoire et, chez quelques espèces, d'effets à type d'excitation cérébrales. Chez les espèces animales les plus sensibles, ces effets sont survenus pour des concentrations plasmatiques en laudanosine identiques à celles observées chez des patients en USI après perfusion prolongée d'atracurium.

Du fait d'un débit de perfusion recommandé plus faible avec le cisatracurium qu'avec l'atracurium, les concentrations plasmatiques de laudanosine sont trois fois plus faibles après administration de cisatracurium.

Il a été rapporté de rares cas de convulsions chez des patients en Unité de Soins Intensifs qui avaient reçu entre autres de l'atracurium. Ces patients présentaient, en général, un ou plusieurs facteurs prédisposant aux convulsions (par exemple : traumatisme crânien, encéphalopathie hypoxique, œdème cérébral, encéphalopathie virale, urémie). Une relation de cause à effet n'a pu être établie.

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

Il a été montré que de nombreuses substances influencent l'importance et/ou la durée de l'action des curares non dépolarisants, notamment :

Potentialisation de l'effet curarisant :

- par les agents anesthésiants tels que l'enflurane, l'isoflurane, l'halothane (voir rubrique « Posologie et Mode d'administration ») et la kétamine,
- par d'autres curares non dépolarisants,
- par d'autres médicaments tels que :
 - les antibiotiques (dont les aminoglycosides, les polymyxines, la spectinomycine, les tétracyclines, la lincomycine et la clindamycine),
 - les anti-arythmiques (dont le propranolol, les inhibiteurs calciques, la lidocaïne, la procaïnamide et la quinidine),
 - les diurétiques (dont le furosémide et, probablement les thiazidiques, le mannitol et l'acétazolamide),
 - les sels de magnésium et de lithium,
 - les ganglioplégiques (trimétaphan, hexaméthonium).

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

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.

L'administration de suxaméthonium pour prolonger les effets des curares non dépolarisants peut provoquer un bloc prolongé et complexe, difficile à antagoniser avec des anticholinestérasiques.

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.

Le traitement par des anticholinestérasiques, utilisés habituellement dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, comme le donézépil, peut diminuer la durée et l'intensité du bloc neuromusculaire induit par le cisatracurium.

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 « Données de sécurité préclinique »). Le risque potentiel n'est pas connu chez l'homme.

CISATRACURIUM 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 le nourrisson allaité ne peut être exclu. En raison de la courte demi-vie, une influence sur le nourrisson allaité n'est pas attendue si la mère reprend l'allaitement quand les effets de la substance ont disparu. À titre de précaution, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par CISATRACURIUM KABI et pendant au moins douze heures après son arrêt.

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

CISATRACURIUM 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.

Effets indésirables

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

- Très fréquent : $\geq 1/10$
- Fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$
- Peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$
- Rare : $\geq 1/10\ 000$ 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.

Des réactions anaphylactiques de divers degrés de sévérité 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 bénéfique/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.anism.sante.fr.

Surdosage

Symptômes et signes

Les principaux signes de surdosage attendus avec le cisatracurium sont une paralysie musculaire prolongée et ses conséquences.

Conduite à tenir

Il est essentiel de maintenir la ventilation pulmonaire et l'oxygénation artérielle jusqu'à l'observation d'une récupération spontanée adéquate. La sédation totale est nécessaire, puisque la vigilance n'est pas modifiée par le cisatracurium. La récupération peut être accélérée par l'administration d'anticholinestérasiques dès l'observation des premiers signes de récupération spontanée.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

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 benzylisoquinolines.

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 des anticholinestérasiques tels 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.

Propriétés pharmacocinétiques

Le cisatracurium est dégradé dans l'organisme au pH et à la température physiologiques par réaction d'Hofmann (processus chimique), ce qui forme la laudanosine et un métabolite, l'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 des organes habituels d'élimination, 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 du cisatracurium, en analyse non compartimentale, est indépendante de la dose, dans l'intervalle de doses étudiées (0,1 à 0,2 mg/kg, soit 2 à 4 fois la DE₉₅). L'analyse pharmacocinétique de population confirme et élargit ces résultats jusqu'à 0,4 mg/kg (8 fois la DE₉₅). Les paramètres pharmacocinétiques, après administration de doses de 0,1 et 0,2 mg/kg de cisatracurium à des patients adultes sains opérés, sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Paramètre	Intervalle 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

Il n'y a pas de différence significative de pharmacocinétique du cisatracurium entre le patient âgé et l'adulte sain. Le profil de récupération est également inchangé.

Pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal ou hépatique

Les paramètres pharmacocinétique du cisatracurium n'ont pas différé de façon cliniquement significative entre des patients en insuffisance rénale ou hépatique sévère et des adultes sains. Le profil de récupération est également inchangé.

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)

La pharmacocinétique du cisatracurium chez les patients en USI sous perfusion prolongée est similaire à celle des adultes sains opérés, sous perfusion ou après une injection en bolus unique. Le profil de récupération après 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 ayant des anomalies des fonctions rénale ou hépatique (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Ces métabolites n'ont pas d'activité curarisante.

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 peu 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 foetal.

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.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Acide benzènesulfonique 1% (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique « Précautions particulières d'élimination et de manipulation ».

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.

Durée de conservation

Avant ouverture : 2 ans.

Durée de conservation après la première ouverture : le médicament doit être utilisé immédiatement après l'ouverture du flacon.

Durée de conservation après dilution : la stabilité chimique et physique après dilution a été démontrée pendant 24 heures à 25°C.

Toutefois d'un point de vue microbiologique, la solution diluée doit être utilisée immédiatement.

En cas d'utilisation non immédiate, la durée et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C.

Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8°C).

Ne pas congeler.

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

Pour les conditions de conservation après ouverture et après dilution, se reporter à la section « Durée de conservation ».

Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 30 ml en verre de type I fermé par un bouchon de caoutchouc d'halobutyl de type I et une capsule en aluminium avec un opercule en aluminium ou en plastique. Boite de 1 ou 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

La dilution de CISATRACURIUM KABI est physiquement et chimiquement stable pendant 24 heures à 25°C à des concentrations comprises entre 0,1 et 2 mg/ml dans les solutés de perfusion suivantes :

- Solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ;
- Solution de glucose à 50 mg/ml (5%) ;

- Solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) et de glucose à 50 mg/ml (5%).

Le cisatracurium est compatible avec les produits suivants qui sont utilisés couramment en péri-opératoire (administration continue à travers une tubulure en Y) :

- chlorhydrate d'alfentanil ;
- dropéridol ;
- citrate de fentanyl ;
- chlorhydrate de midazolam ;
- citrate de sufentanil.

Lorsque d'autres substances sont administrées dans la même tubulure ou le même cathéter que CISATRACURIUM KABI, il est recommandé de rincer chaque substance avec un volume adéquat de solution intraveineuse adaptée, par exemple une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 pour cent poids/volume).

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

FRESENIUS KABI FRANCE

5, PLACE DU MARIVEL
92316 SEVRES CEDEX
FRANCE

NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

34009 584 806 0 7 : 30 ml en flacon verre (type I) ; boîte de 1.

Liste I. Réserve à l'usage hospitalier. Agréé collectivités.

DATE DE PREMIERE AUTORISATION : 16 juillet 2013.

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : 16 juillet 2013